



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re the Application of

Jean-Claude BARRIERE, et al.

Serial No. [New Application]

Filed: January 10, 1986

For: PRISTINAMYCIN II^B DERIVATIVES THEIR PREPARATION
AND COMPOSITIONS^B CONTAINING THEM

CLAIM FOR PRIORITY

Honorable Commissioner of Patents
and Trademarks
Washington, D. C. 20231

Sir:

The benefit of the filing date of the following
prior foreign application filed in the following foreign
country is hereby requested for the above-identified appli-
cation and the priority provided in 35 U.S.C. 119 is hereby
claimed:

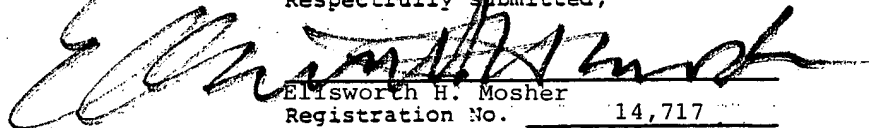
French Patent Application No. 85 00377 filed January 11, 1985.

In support of this claim, a certified copy of said
original foreign application:

 X is filed herewith.
 was filed on in parent application
Serial No. filed .

It is requested that the file of this application
be marked to indicate that the requirements of 35 U.S.C. §119
have been fulfilled and that the Patent and Trademark Office
kindly acknowledge receipt of this document.

Respectfully submitted,


Elisworth H. Mosher
Registration No. 14,717

Attorney Docket No. EHM 24059

LAW OFFICES OF
STEVENS, DAVIS, MILLER & MOSHER
518 NORTH WASHINGTON STREET
MAIL ADDRESS: P. O. BOX 1427
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22314

TELEPHONE NO.
(703) 549-7200

THE APPLICANT HEREWITHE REQUESTS
THE PTO TO EXTEND THE TIME FOR
RESPONSE AS REQUIRED TO MAKE THE
ATTACHED DOCUMENT TIMELY FILED.
PLEASE CHARGE COSTS
TO DEPOSIT ACCOUNT 19-4375.
STEVENS, DAVIS, MILLER & MOSHER

#2
3/24/86
SOMM 104 (Single Priority) - Rev. 1/76

#2



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

COPIE OFFICIELLE

LE DOCUMENT CI-ANNEXÉ EST LA COPIE CERTIFIÉE CONFORME, D'UNE DEMANDE
DE TITRE DE PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE ENREGISTRÉE A L'INSTITUT NATIONAL DE LA
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE.

ÉTABLIE A PARIS, LE 16 OCT. 1985

*Pour le Directeur de l'Institut national
de la propriété industrielle*

Le Chef de Division

S: CARPENTIER

BA 267/090933

DUPLICATA
DE LA REQUÊTE

DEMANDE DE
(voir cases cochées)

☒ BREVET D'INVENTION ☐ CERTIFICAT D'ADDITION
☐ CERTIFICAT D'UTILITÉ ☐ DEMANDE DIVISIONNAIRE
☐ TRANSFORMATION D'UNE DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

DATE DE
RECEPTE
N° 11 JAN 1985
N° ET N° DE
SÉRIE
85 00377

NOTA ET ADRESSE DU DEMANDATEUR OU DU MANDATAIRE A QUI TOUJOURS
RHONE-POULENC RECHERCHES
Brevets Pharma
25 Quai Paul Doumer
92400 COURBEVOIE CEDEX
Tél. (1) 768 12 34

RECEPTE DU DEMANDATEUR
OU DU MANDATAIRE
SC 4839
10.09.1981

NOUVEAUX DERIVES DE
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

2) DEMANDEUR : NON ET PRENOMS SOUTIGNER LE NOM PATRONYMIQUE OU
DENOMINATION ET FORME JURIDIQUE
RHOE-POULENC SANTE
Société anonyme
NOMBRE DE
REVENDICATIONS 5
N° SIRENE, LE CAS ÉCHÉANT
3 10 4 4 6 3 12 8 4



4) ADRESSE CONTRETE
"Les Miroirs"
18 avenue d'Alsace
92400 COURBEVOIE
PAYS FRANCE

5) INVENTEUR
LE DEMANDEUR N'EST PAS L'UNIQUE
INVENTEUR OU SI LA RÉPONSE EST NÉ-
CESSAIRE, VOIR AU VERSO III.2
SI LE DEMANDEUR REQUIERT LE
BENEFICE DU PAIEMENT ÉCHELONNÉ
DE LA TAXE D'AVIS DOCUMENTAIRE
LE DEMANDEUR REQUIERT TOUJOURS
LE BÉNÉFICE D'UNE DÉCISION DE
RÉDUCTION DES TAUX DE TAXE
VOIR AU VERSO

6) RATTACHEMENT DU CERTIFICAT D'ADDITION:
NATURE DE LA DEMANDE PRINCIPALE
ADDITIONS ANTÉRIEURES 1^{re} N° 2^e N° 3^e N°
DATE DE DÉPÔT
N° 2^e N° 3^e N°

SIGNATURE DU PRÉFET ALA REQUÊTE
Un Fonds de Recherche
ROBERT LAMBERT

Aide prioritaire la plus ancienne

75

☒ BREVET D'INVENTION ☐ CERTIFICAT D'ADDITION
☐ CERTIFICAT D'UTILITÉ ☐ DEMANDE DIVISIONNAIRE
☐ TRANSFORMATION D'UNE DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

DATE DE
RECEPTE
N° 11 JAN 1985
N° ET N° DE
SÉRIE
85 00377

NOTA ET ADRESSE DU DEMANDATEUR OU DU MANDATAIRE A QUI TOUJOURS
RHONE-POULENC RECHERCHES
Brevets Pharma
25 Quai Paul Doumer
92400 COURBEVOIE CEDEX
Tél. (1) 768 12 34

RECEPTE DU DEMANDATEUR
OU DU MANDATAIRE
SC 4839
10.09.1981

NOUVEAUX DERIVES DE
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

2) DEMANDEUR : NON ET PRENOMS SOUTIGNER LE NOM PATRONYMIQUE OU
DENOMINATION ET FORME JURIDIQUE
RHOE-POULENC SANTE
Société anonyme
NOMBRE DE
REVENDICATIONS 5
N° SIRENE, LE CAS ÉCHÉANT
3 10 4 4 6 3 12 8 4



4) ADRESSE CONTRETE
"Les Miroirs"
18 avenue d'Alsace
92400 COURBEVOIE
PAYS FRANCE

5) INVENTEUR
LE DEMANDEUR N'EST PAS L'UNIQUE
INVENTEUR OU SI LA RÉPONSE EST NÉ-
CESSAIRE, VOIR AU VERSO III.2
SI LE DEMANDEUR REQUIERT LE
BENEFICE DU PAIEMENT ÉCHELONNÉ
DE LA TAXE D'AVIS DOCUMENTAIRE
LE DEMANDEUR REQUIERT TOUJOURS
LE BÉNÉFICE D'UNE DÉCISION DE
RÉDUCTION DES TAUX DE TAXE
VOIR AU VERSO

6) RATTACHEMENT DU CERTIFICAT D'ADDITION:
NATURE DE LA DEMANDE PRINCIPALE
ADDITIONS ANTÉRIEURES 1^{re} N° 2^e N° 3^e N°
DATE DE DÉPÔT
N° 2^e N° 3^e N°

SIGNATURE DU PRÉFET ALA REQUÊTE
Un Fonds de Recherche
ROBERT LAMBERT

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

ORIGINAL

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

SC 4839

N° d'enregistrement national

85 003 77

SC 4839
France

Titre de l'invention : NOUVEAUX DÉRIVÉS DE SYNERGISTINES, LEUR PRÉPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

Le (s) sousigné (s) RHONE-POULENC SANTE
"Les Miroirs"
18 avenue d'Alsace
92400 COUREVOIE

désigne (nt) en tant qu'inventeur (s) (nom, prénoms, adresse)



Propriétaire Jean-Claude - 21 rue Henri Gilbert - 91300 MASSY
Jean-Claude - 17 A avenue du Docteur Arnold Netter - 75012 PARIS
Jean-Marc - 8 rue des Acacias - 77360 VAIRES SUR MARNE

Date et Courbevoie, le 11 janvier 1985
signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

RHONE-POULENC SANTE
Un Fondé de Pouvoirs

Robert Gaumont
Robert GAUMONT

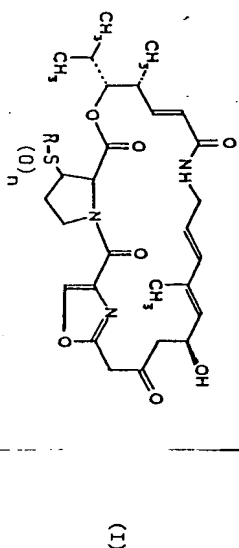


NOUVEAUX DÉRIVÉS DE SYNERGISTINES, LEUR PRÉPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

BREVET D'INVENTION

RHONE-POULENC SANTE

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la pristnamycine II_B de formule générale :



leurs sels, leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Dans la formule générale (I), le symbole R représente :

- soit un radical hétérocyclique à 4 à 7 chaînons contenant 1 ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par un radical alcoyle,

- soit un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué par 1 ou 2 radicaux cycloalcoylamino contenant 3 à 6 chaînons, alcoylamino, dialcoylamino ou dialcoylcarbamoyloxy (les parties alcoyle de ces 2 derniers radicaux pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle à 4 à 7 chaînons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par un radical alcoyle),

et le symbole n égale 1 ou 2.

Il est entendu que les radicaux et portions alcoyle cités ci-dessus sont droits ou ramifiés et contiennent sauf mention spéciale 1 à 10 atomes de carbone.

Il est également entendu que les produits de formule générale (I) présentent des formes isomères, et que les isomères et leurs mélanges entrent dans le cadre de la présente invention.

lorsque R représente un radical hétérocyclique, ce radical peut être choisi à titre d'exemple parmi : azétidinyle-3, pyrrolidinyle-3, pipéridinyle-3 ou -4 ou azépinyle-3 ou -4.

lorsque R représente un radical hétérocyclalcoyle, le radical hétérocyclique peut être choisi à titre d'exemple parmi les radicaux cités ci-dessus ou les radicaux azétidinyle-2, pyrrolidinyle-2, pipéridinyle-2, azépinyle-2, morpholino, thiomorpholino, pipérazinyle, alcoyl-4 pipérazinyle, quinoléyle, isoquinoléyle ou imidazolyle.

Lorsque R contient un radical dialcoylamino ou dialcoylcarbamoyloxy dont les parties alcoyle forment avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées un hétérocycle, ce dernier peut être choisi à titre d'exemple parmi : azétidinyle-1, pyrrolidinyle-1, pipéridino, azépinyle-1, morpholino, thiomorpholino, pipérazinyle-1, alcoyl-4 pipérazinyle-1, N-alcoyl homopipérazinyle-1, imidazolyle.

A titre d'exemple on peut notamment citer les produits de formule générale (I) suivants :

- (azétidinyl-3)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (pyrrolidinyl-3)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (méthyl-1 pyrrolidinyl-3)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (éthyl-1 pyrrolidinyl-3)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (pipéridyl-3)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (méthyl-1 pipéridyl-3)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (éthyl-1 pipéridyl-3)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (pipéridyl-4)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (méthyl-1 pipéridyl-4)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (éthyl-1 pipéridyl-4)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (azépinyl-3)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (azépinyl-4)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (cyclopropylamino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (cyclobutylamino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (cyclopentylamino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (cyclohexylamino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (méthylamino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (éthylamino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (propylamino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (isopropylamino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B



- (butylamino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (4.butylamino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (n.décyloamino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (diméthylamino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (diéthylamino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (diisopropylamino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (diisobutylamino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (azétyldiméthyl-1)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (pyrrolidiny-1)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (piperidino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (azépynyl-1)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (morpholino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (homomorpholino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (piperaziny-1)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (méthyl-4 piperaziny-1)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (méthyl-4 homopiperaziny-1)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (imidazolyl-1)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (diméthylaminocarbamoyloxy-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (diéthylaminocarbamoyloxy-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (diisopropylaminocarbamoyloxy-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (méthyl-4 piperaziny-1)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (azétyldiméthyl-1)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (pyrrolidiny-1)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (piperidino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (piperidyl-3)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (piperidyl-4)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B



- (azépynyl-2)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (azépynyl-3)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (azépynyl-4)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (morpholino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (homomorpholino-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (piperaziny-1)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (méthyl-4 piperaziny-1)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (quinolyl-3)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (quinolyl-4)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (isoquinolyl-1)-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (imidazolyl-2 éthyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (cyclopropylamino-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (cyclobutylamino-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (cyclohexylamino-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (cyclopentylamino-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (méthylamino-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (éthylamino-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (propylamino-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (isopropylamino-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (butylamino-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (4.butylamino-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (n.décyloamino-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (diméthylamino-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (diéthylamino-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (diisopropylamino-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (diisobutylamino-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (azétyldiméthyl-1)-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (pyrrolidiny-1)-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (piperidino-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (azépynyl-1)-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B
- (morpholino-3 propyl)sulfanyl-26 pristnamycine II_B



- (chloromorpholino-3 propyl)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(piperaziny-1)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(méthyl-4 piperaziny-1)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(méthyl-4 homopiperaziny-1)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- pristnamycine II_B
- [(imidazoly-1)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (diméthylaminocarbamoyloxy-3 propyl)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- pristnamycine II_B
- (diéthylaminocarbamoyloxy-3 propyl)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- pristnamycine II_B
- (disopropylaminocarbamoyloxy-3 propyl)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- pristnamycine II_B
- [(méthyl-4 piperaziny-1)-1 carbamoyloxy-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- pristnamycine II_B
- [(azétidiny-2)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(azétidiny-3)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(pyrrolidiny-2)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(pyrrolidiny-3)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(piperidiny-2)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(piperidiny-3)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(piperidiny-4)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(azépinyl-2)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(azépinyl-3)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(azépinyl-4)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (morpholino-3 propyl)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (thiomorpholino-3 propyl)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(piperaziny-1)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(méthyl-4 piperaziny-1)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(quinolyl-3)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(quinolyl-4)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- pristnamycine II_B
- [(isoquinolyl-1)-3 propyl]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(imidazolyl-3 propyl)sulfinyl-26 pristnamycine II_B



- (cyclopropylamino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (cyclobutylamino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (cyclopentylamino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (cyclohexylamino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (méthylamino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (éthylamino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (propylamino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (isopropylamino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (butylamino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (1-butylamino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (n-décylamino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (diméthylamino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (diéthylamino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (diisopropylamino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (diisobutylamino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(azétidiny-1)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(pyrrolidiny-1)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(piperidino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(piperidino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(azépinyl-1)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (morpholino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (chloromorpholino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(piperaziny-1)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- [(méthyl-4 piperaziny-1)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- pristnamycine II_B
- [(méthyl-4 homopiperaziny-1)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- pristnamycine II_B
- [(imidazolyl-1)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (diméthylaminocarbamoyloxy-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (diéthylaminocarbamoyloxy-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B
- (disopropylaminocarbamoyloxy-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristnamycine II_B



- [(méthyl-4 pipérazinyl-1)carbamoyloxy-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(azétyldinyl-2)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(azétyldinyl-3)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(pyrrolidinyldinyl-2)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(pyrrolidinyldinyl-3)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(pipéridinyl-2)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(pipéridinyl-3)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(pipéridinyl-4)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(azépinyl-2)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(azépinyl-3)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(azépinyl-4)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(morpholino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(thiomorpholino-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(pipérazinyl-1)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(quinolyl-3)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(quinolyl-4)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(isoquinolyl-1)-1 propyl-2]sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(imidazolyl-1 propyl-2)sulfinyl-26 pristinamycine II_B
- [(azétyldinyl-3)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(pyrrolidinyldinyl-3)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(éthyl-1 pyrrolidinyldinyl-3)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(pipéridinyl-3)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(méthyl-1 pipéridinyl-3)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(éthyl-1 pipéridinyl-3)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(pipéridinyl-4)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(éthyl-1 pipéridinyl-4)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(éthyl-1 pipéridinyl-4)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(azépinyl-3)sulfonyl-26 pristinamycine II_B



- [(azépinyl-4)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(cyclopropylamino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(cyclobutylamino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(cyclopentylamino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(cyclohexylamino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(méthylamino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(éthylamino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(propylamino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(isopropylamino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(butylamino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(1, butylamino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(n, décylamino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(diméthylamino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(diéthylamino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(dipropylamino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(diisopropylamino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(diisobutylamino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(azétyldinyl-1)-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(pyrrolidinyldinyl-1)-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(pipéridino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(pipéridino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(azépinyl-1)-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(morpholino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(thiomorpholino-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(pipérazinyl-1)-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(méthyl-4 homopipérazinyl-1)-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(imidazolyl-1)-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(diméthylaminocarbamoyloxy-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(diéthylaminocarbamoyloxy-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(diisopropylaminocarbamoyloxy-2 éthyl)sulfonyl-26 pristinamycine II_B



- [(méthyl-4 pipérazinyl-1) carbamoyloxy-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(azétidiny1-2)-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(azétidiny1-3)-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(pyrrolidiny1-2)-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(pyrrolidiny1-3)-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(pipéridyl-2)-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(pipéridyl-3)-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(pipéridyl-4)-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(azépinyl-2)-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(azépinyl-3)-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(azépinyl-4)-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(morpholino-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(thiomorpholino-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(pipérazinyl-1)-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(quinolyl-3)-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(quinolyl-4)-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2)-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(isoquinolyl-1)-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(imidazolyl-2 éthyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(cyclopropylamino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(cyclobutylamino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(cyclopentylamino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(cyclohexylamino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(méthylamino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(éthylamino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(propylamino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(isopropylamino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(butylamino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(1, butylamino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(n, décylamino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(diméthylamino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(diéthylamino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B



- [(diisopropylamino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(diisopropylamino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(diisobutylamino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(diisobutylamino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(azétidiny1-1)-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(pyrrolidiny1-1)-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(pipéridino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(pipéridino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(azépinyl-1)-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(morpholino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(thiomorpholino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(pipérazinyl-1)-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(méthyl-4 homopipérazinyl-1)-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(imidazolyl-1)-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(diméthylaminocarbamoyloxy-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(diéthylaminocarbamoyloxy-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(diisopropylaminocarbamoyloxy-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(méthyl-4 pipérazinyl-1) carbamoyloxy-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(azétidiny1-2)-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(azétidiny1-3)-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(pyrrolidiny1-2)-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(pyrrolidiny1-3)-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(pipéridyl-2)-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(pipéridyl-3)-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(pipéridyl-4)-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(azépinyl-2)-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(azépinyl-3)-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(azépinyl-4)-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(morpholino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B
- [(thiomorpholino-3 propyl]sulfonyle-26 pristinamycine II_B

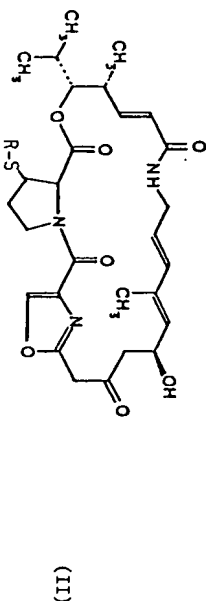


- [(pîpêrazînyl-1)-3 propyl]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(méthyl-4 pîpêrazînyl-1)-3 propyl]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(quinolyl-3)-3 propyl]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(quinolyl-4)-3 propyl]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2)-3 propyl]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(isoquinolyl-1)-3 propyl]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(imidazolyl-3) propyl]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (cyclopropylamino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (cyclobutylamino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (cyclopentylamino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (cyclohexylamino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (méthylamino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (éthylamino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (propylamino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (isopropylamino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (butylamino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (t-butylamino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (n-décylamino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (diméthylamino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (diéthylamino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (dipropylamino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (diisopropylamino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (dibutylamino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (diisobutylamino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(azétidinyl-1)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(pyrrolidinyl-1)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (pîpêridino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(azépinyl-1)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (morpholino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (thiomorpholino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(pîpêrazînyl-1)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(méthyl-4 pîpêrazînyl-1)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B



- [(méthyl-4 homopîpêrazînyl-1)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(imidazolyl-1)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (diméthylaminocarbamoyloxy-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (diéthylaminocarbamoyloxy-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (diisopropylaminocarbamoyloxy-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(méthyl-4 pîpêrazînyl-1)carbamoyloxy-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(azétidinyl-2)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(azétidinyl-3)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(pyrrolidinyl-2)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(pyrrolidinyl-3)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(pîpêridyl-2)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(pîpêridyl-3)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(pîpêridyl-4)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(azépinyl-2)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(azépinyl-3)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(azépinyl-4)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (morpholino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- (thiomorpholino-1 propyl-2)sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(pîpêrazînyl-1)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(méthyl-4 pîpêrazînyl-1)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(quinolyl-3)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(quinolyl-4)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(isoquinolyl-1)-1 propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B
- [(imidazolyl-1) propyl-2]sulfonyl-26 pristinamycine II_B

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être préparés par oxydation d'un dérivé de pristina-mycine II_B (à l'état de sel ou de dérivé protégé) de formule générale :



dans laquelle R est défini comme précédemment.

La réaction s'effectue généralement au moyen d'un agent d'oxydation éventuellement préparé in situ, en milieu aqueux ou dans un solvant organique, de préférence un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) ou un alcool (méthanol, t-butanol par exemple) ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre -40 et +50°C. Eventuellement on opère sous azote.

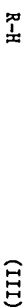
Parmi les agents d'oxydation convenables pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle n = 1, peuvent être cités les peracides organiques ; acides percarboxyliques ou persulfoniques (par exemple les acides persacétique, pertrifluoracétique, performique, perbenzoïque, m-chloroperoxybenzoïque, p-nitroperoxybenzoïque, permaléique, monoperphthalique ou p-toluènesulfonique) ou les peracides minéraux (par exemple acide periodique ou persulfurique).

Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle n = 2, on opère avantageusement en présence de dioxyde de sélénium et d'eau oxygénée, ou en présence d'un peracide par exemple l'acide pertrifluoracétique.

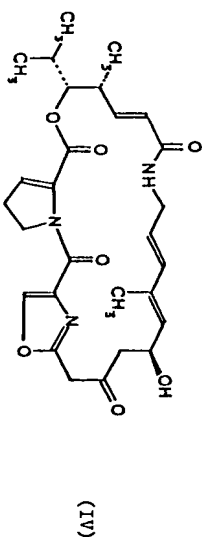
Lorsque l'on met en oeuvre le dérivé de pristina-mycine II_B de formule générale (II) sous forme de sel, on utilise, de préférence, les sels formés avec les acides organiques, par exemple avec les acides chlorhydrique, trifluoroacétique, tartrique, acétique ou benzoïque.

Lorsque R contient un substituant alcoylamino ou cycloalcoylamino, il est également possible de mettre en oeuvre un dérivé protégé du produit de formule générale (II), ce dernier peut être protégé par tout groupement protecteur d'amine dont la mise en place et l'élimination n'affectent pas le reste de la molécule ; on utilise avantageusement le groupement trifluoroacétyl qui peut être éliminé après la réaction par traitement par un bicarbonate alcalin (bicarbonate de sodium ou de potassium) en solution aqueuse.

Les produits de formule générale (II) peuvent être préparés par action d'un produit de formule générale :



dans laquelle R est défini comme précédemment sur le produit de formule :



15 c'est-à-dire la pristina-mycine II_A.

La réaction s'effectue généralement sans solvant ou dans un solvant organique tel qu'un alcool comme le méthanol ou l'éthanol ou un solvant chloré comme le chlorure de méthylène, le dichloro-1,2 éthane ou le chloroforme, ou dans un mélange de ces solvants (par exemple chlorure de méthylène-méthanol) à une température comprise entre 0 et 50°C.

Il peut être parfois avantageux d'opérer en présence d'une amine tertiaire, par exemple la triéthylamine, ou d'une éthanolamine (diméthyléthanolamine par exemple).

Il est entendu pour l'homme du métier que, lorsque R représente un radical qui contient une fonction amine secondaire pouvant interférer avec la réaction, cette dernière fonction devra

être préalablement protégée avant de faire réagir le produit de formule générale (III) sur le produit de formule (IV). On peut utiliser à cet effet tout moyen habituel permettant de bloquer une fonction amine secondaire sous forme d'un radical labile. Il est particulièrement avantageux d'utiliser comme radical bloquant le radical trifluoracétyl qui peut être éliminé comme décrit précédemment. Cependant, dans un tel cas il n'est pas absolument nécessaire d'éliminer le radical protecteur, le dérivé protégé peut être directement mis en oeuvre dans la réaction d'oxydation.

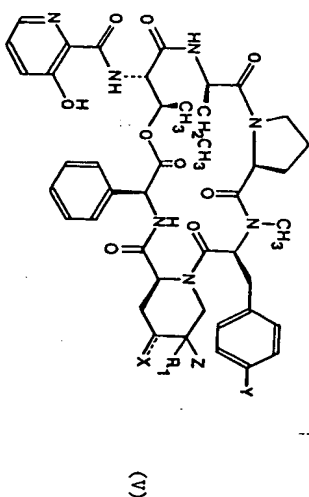
Les nouveaux produits de formule générale (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extractions successives en milieu acide et basique. Pour l'homme du métier connaissant la sensibilité des synergistines en milieu alcalin, on entend par "milieu basique" un milieu juste suffisamment alcalin pour libérer la substance-mère de son sel d'addition avec un acide, c'est-à-dire un milieu dont le pH n'excède pas 7,5 à 8.

Il est bien connu que les synergistines obtenues par fermentation constituent des produits très recherchés par les médecins pour le traitement de beaucoup d'affections dues à des bactéries Gram-positives (du genre *Staphylococcus*, *Streptococcus*, pneumocoques, entérocoques) et Gram-négatives (du genre *Haemophilus*, gonocoques, méningocoques). Toutefois ces produits présentent l'inconvénient d'être insolubles en milieu aqueux et ne peuvent donc être administrés que par voie orale, généralement sous forme de gélules, de dragées ou de comprimés. Compte tenu de cette insolubilité, il est impossible d'utiliser les synergistines connues jusqu'ici lorsque le malade n'est pas en l'état de déglutir; c'est notamment le cas en pédiatrie et en réanimation, alors que le spectre d'activité de ces produits en ferait une indication précieuse dans un grand nombre de circonstances, par exemple dans les cas de septicémies comateuses.

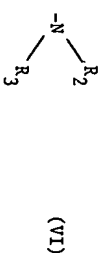
Les nouveaux produits selon l'invention présentent l'avantage considérable de pouvoir être solubilisés dans l'eau, généralement à l'état de sels, aux doses thérapeutiques utilisables



et d'exalter par un phénomène de synergie l'action antibactérienne de la pristinaamycine I_A de la virginiamycine S ou de dérivés de synergistines solubles de formule générale :



dans laquelle Y représente un atome d'hydrogène ou un radical diméthylamino et
 1) ou bien ----- représente une liaison simple, Z et R₁ représentent un atome d'hydrogène et X représente un radical de formule générale :



dans laquelle :

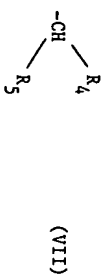
- soit R₂ représente un atome d'hydrogène et R₃ représente un radical hydroxy ou alcoyle éventuellement substitué par un radical carboxy, alcoyloxycarbonyl, hydroxy, alcoylamino ou dialcoylamino dont les radicaux alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 4 à 7 chaînons choisis parmi azétidinyle, pyrrolidinyle, piperidinyle, piperazinyle, N-alcoylpiperazinyle ou azépinyle, ou bien R₃ représente un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 atomes de carbone ou un hétérocycle saturé à 4 à 7 chaînons choisis parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, piperidine et azépine, ces hétérocycles pouvant être éventuellement substitués sur l'atome d'azote par un radical alcoyle,
 - soit R₂ représente un radical formyle ou alcoylcarbonyl et



R_3 représente un radical alcoyle substitué par un radical carboxy, alcorylamino ou dialcorylamino dont les radicaux alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 4 à 7 chaînons choisis parmi azétidine, pyrrolidine, pipéridine, N-alcorylpipérazine ou azépine, ou bien R_3 représente un hétérocycle à 4 à 7 chaînons choisis parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine et azépine, ces hétérocycles pouvant être substitués sur l'atome d'azote par un radical alcoyle,

10 - soit R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent un radical alcoyle éventuellement substitué par un radical carboxy, alcoryloxy-carbonyle, hydroxy, alcorylamino ou dialcorylamino dont les radicaux alcoyle forment éventuellement avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 4 à 7 chaînons choisis parmi azétidine, pyrrolidine, pipéridine, N-alcorylpipérazine ou azépine

15 - soit R_2 et R_3 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 4 à 7 chaînons choisis parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine et pipérazine éventuellement substitué par un radical alcoyle, 2) ou bien ---- représente une double liaison, X représente un atome d'oxygène et Z représente un radical de formule générale :



défini de la manière suivante :

25 a) soit R_1 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène et R_4 représente un radical pyrrolidinyl-3 thio ou pipéridyl-3 ou 4 thio (ces radicaux étant éventuellement substitués par un radical alcoyle) ou bien R_4 représente un radical alcorylthio substitué par un ou deux radicaux hydroxysulfonyl, alcorylamino, dialcorylamino (éventuellement substitué par un radical mercapto ou dialcorylamino) ou par un ou deux cycles choisis parmi pipérazino (éventuellement substitué par un radical alcoyle ou mercaptoalcoyle), morpholino,

thiomorpholino, pipéridino, pyrrolidinyle-1, pipéridyle-2, 3 ou 4 et pyrrolidinyle-2 ou 3 (ces deux derniers cycles étant éventuellement substitués sur l'atome d'azote par un radical alcoyle),

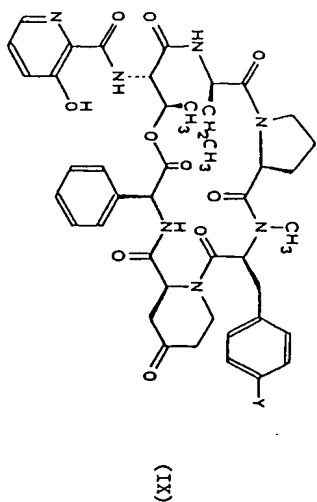
5 b) soit R_1 et R_5 forment ensemble une liaison de valence et R_4 représente un radical pyrrolidinyl-3 amino, pipéridyl-3 ou 4 amino, pyrrolidinyl-3 oxy, pipéridyl-3 ou 4 oxy, pyrrolidinyl-3 thio, pipéridyl-3 ou 4 thio (ces radicaux étant éventuellement substitués sur l'atome d'azote du cycle par un radical alcoyle), ou bien R_4 représente un radical alcorylamino, alcoryloxy ou alcorylthio substitués par un ou deux radicaux hydroxysulfonyl, alcorylamino, dialcorylamino (éventuellement substitué par un radical dialcorylamino), tritalcorylammonio ou imidazolyle-4 ou 5 ou par un ou deux cycles choisis parmi pipérazino (éventuellement substitué par un radical alcoyle ou mercaptoalcoyle), morpholino, thiomorpholino, pipéridino, pyrrolidinyle-1, pipéridyle-2, 3 ou 4 et pyrrolidinyle-2 ou 3 (ces deux derniers cycles étant éventuellement substitués sur l'atome d'azote par un radical alcoyle), étant entendu que les radicaux alcoyle et portons alcoyle se rapportant aux symboles de la formule générale (V) contiennent 1 à 5 atomes de carbone et sont en chaîne droite ou ramifiée.

Certains des dérivés de synergisines de formule générale (V) peuvent présenter des formes isomères. Il est entendu que ces formes isomères aussi bien que leurs mélanges peuvent être avantageusement associés aux produits de formule générale (I).

25 Les produits de formule générale (V) définis comme précédemment en I) à l'exception de ceux pour lesquels R_2 représente un radical formyle ou alcorylcarbonyle, peuvent être préparés par action d'une amine de formule générale :



30 dans laquelle R_2 et R_3 sont définis comme ci-dessus, sur une synergistine de formule générale :



dans laquelle Y représente un atome d'hydrogène (virginiamycine S) ou le radical diméthylamino (pristinamycine I_A'), en présence d'un cyanoborohydrure alcalin.

On opère généralement avec un excès d'amine de formule générale (VIII) en présence d'un cyanoborohydrure alcalin comme le cyanoborohydrure de sodium, dans un solvant organique tel qu'un alcool dans lequel on a dissous de l'acide chlorhydrique gazeux (méthanol chlorhydrique ou éthanol chlorhydrique), à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, de préférence à une température voisine de 20°C.

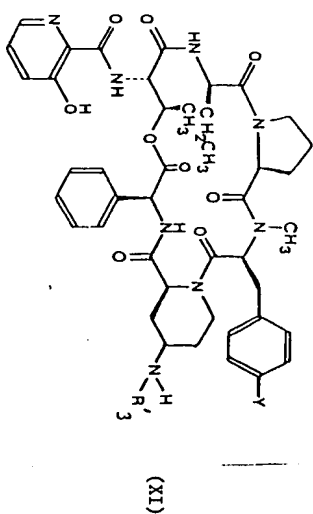
La réaction peut être avantageusement effectuée en présence d'un agent de dessiccation tel que des tamis moléculaires.

Les produits de formule générale (V) définis comme

- 15 précédemment en 1) dans laquelle R₂ représente un radical formyle ou alcoylcarbonyle et R₃ représente un radical alcoyle substitué par un radical carboxy, alcoylamino ou dialcoylamino dont les radicaux alcoyle forment éventuellement avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle à 4 à 7 chaînons choisis parmi azétidinyle, pyrrolidinyle, piperidinyle, piperazinyle, alcoylpiperazinyle ou azépinyle, ou représente un hétérocycle saturé à 4 à 7 chaînons choisis parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, piperidine et azépine, ces hétérocycles pouvant être substitués sur l'atome d'azote par un radical alcoyle, et Y est défini comme précédemment,
- 25 peuvent être préparés par action d'un produit de formule générale :



dans laquelle R₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle et Q représente un atome d'halogène ou un radical alcoyl-carbonyloxy, sur un produit de formule générale :



dans laquelle Y est défini comme précédemment et R'₃ a la définition de R₃ correspondante donnée ci-dessus.

La réaction s'effectue généralement dans un solvant organique tel que la pyridine, dans un solvant chloré (chlorure de méthylène) ou un éther (tétrahydrofurane) en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique comme la triéthylamine ou une base minérale telle qu'un carbonate ou un bicarbonate alcalin comme le bicarbonate de sodium, en opérant à une température comprise entre 0 et 80°C.

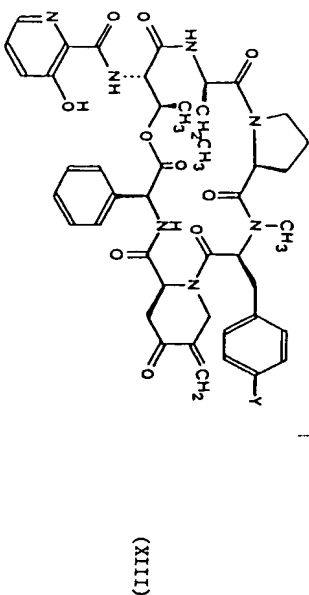
Il est entendu que, lorsque R'₃ représente un radical contenant une fonction amine secondaire, ladite fonction doit être protégée avant de faire réagir le produit de formule générale (X) sur le produit de formule générale (XI). La protection s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour la préparation du produit de formule générale (II).

Il est également entendu que, lorsque R₂ et/ou R₃, dans la formule générale (VIII), représentent un radical contenant une fonction amine secondaire, cette dernière doit être préalablement protégée avant de faire réagir le produit de formule générale (VIII) sur le produit de formule générale (IX). Le blocage et le déblocage s'effectuent comme décrit précédemment.

Les produits de formule générale (V) définis comme précédemment en 2), pour lesquels Y est défini comme précédemment et les autres symboles sont définis comme précédemment en 2) a) peuvent être préparés par action d'un produit de formule générale :



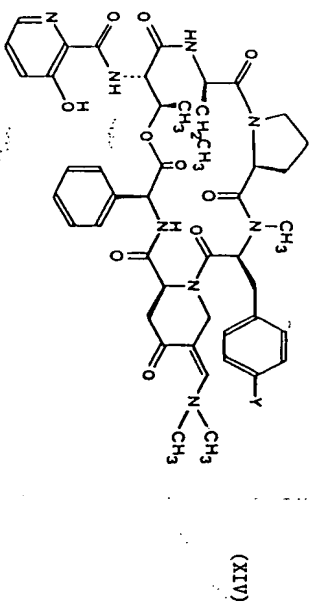
dans laquelle R'_4 a la définition de R_4 donnée précédemment en 2) a) sur le produit de formule générale :



dans laquelle Y est défini comme précédemment.

On opère généralement dans un solvant organique tel qu'un alcool comme le méthanol ou un solvant chloré comme le chloroforme ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, de préférence à une température voisine de 20°C.

Les produits de formule générale (XIII) peuvent être préparés par action d'un borohydruite alcalin tel que le cyanoborohydruite de sodium sur un produit de formule générale :

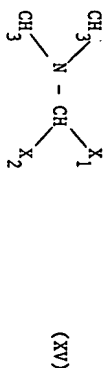


dans laquelle Y est défini comme précédemment.

On opère généralement dans un solvant organique tel qu'un éther comme le tétrahydrofurane ou un alcool par exemple l'isopropanol en présence d'un acide tel que l'acide trifluoroacétique, à

une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, de préférence à une température voisine de 20°C.

Les produits de formule générale (XIV) peuvent être obtenus par action d'un produit de formule :



dans laquelle ou bien X_1 représente un radical alcoyloxy et X_2 représente un radical alcoyloxy ou diméthylamino, ou bien X_1 et X_2 représentent tous les deux un radical diméthylamino, sur un produit de formule générale (IX).

Dans la pratique, il est avantageux de faire réagir le tert-butoxy bis(diméthylamino) méthane sur le produit de formule générale (IX), en opérant dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré comme le dichloro-1,2 éthane ou un amide (diméthylformamide par exemple) à une température comprise entre 0°C et 80°C, de préférence à une température voisine de 20°C.

Les produits de formule générale (XV) peuvent être préparés selon les méthodes décrites par H. BREDERECK et coll., Chem. Ber., 101, 41 et 3058 (1968) et Chem. Ber., 106, 3725 (1973).

Les produits de formule générale (V) dans laquelle Y est défini comme précédemment et les autres symboles sont définis comme précédemment en 2) b) à l'exception pour R_4 de représenter un radical pyrrolidinyl-3 oxy, piperidyl-3 ou 4 oxy ou alcoyloxy éventuellement substitués comme défini en 2) b), peuvent être préparés par action d'un produit de formule générale :



dans laquelle R''_4 a la définition de R_4 donnée ci-dessus, sur un produit de formule générale (XIV) dans laquelle Y est défini comme précédemment.

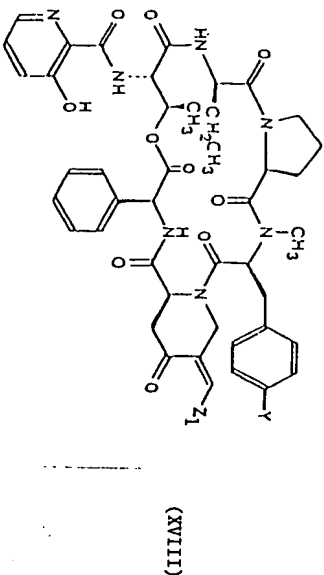
La réaction s'effectue en milieu organique, en présence d'un acide (par exemple l'acide acétique ou un mélange d'acide acétique et de quantités catalytiques d'acide trifluoroacétique), en présence ou non d'un solvant, à une température comprise entre 0 et 50°C ; de préférence à une température voisine de 20°C.

Le cas échéant, le solvant peut être choisi parmi les solvants organiques comme les éthers (tétrahydrofurane), les alcools (éthanol) et les solvants chlorés (chlorure de méthylène ou chloroforme par exemple).

Les produits de formule générale (V) dans laquelle Y est défini comme précédemment et les autres symboles sont définis comme précédemment en 2) b) peuvent être préparés par action d'un produit de formule générale :



15 dans laquelle R''_4 est défini comme R_4 en 2) b), sur un produit de formule générale :



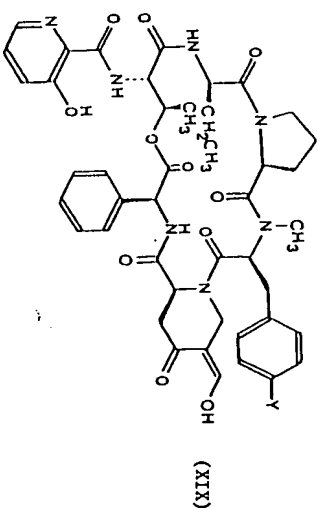
20 dans laquelle Y est défini comme précédemment et Z_1 représente un radical tosyloxy, acétyloxy, triméthylsilyloxy ou dialcoyloxyphosphoryloxy dont les parties alcoyle contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ou bien Z_1 représente un atome de chlore.

On opère généralement dans un solvant organique tel qu'un éther comme le tétrahydrofurane, un alcool comme l'éthanol ou un solvant chloré (chlorure de méthylène ou chloroforme par exemple) à

une température voisine de 20°C. La réaction s'effectue en milieu basique, par exemple en présence d'un hydruide alcalin ou d'un alcoolate alcalin comme l'éthylate de sodium ou le tert-butylate de potassium.

Lorsque R''_4 est autre qu'alcoyloxy substitué ou hétérocyclyloxy, il est également possible d'opérer soit en milieu neutre à une température comprise entre 0 et 50°C, dans l'un des solvants cités ci-dessus, soit en milieu acide dans les conditions identiques à celles décrites précédemment pour l'action d'un produit de formule générale (XVI) sur un produit de formule générale (XIV).

Les produits de formule générale (XVIII) peuvent être préparés par hydrolyse acide d'un produit de formule générale (XIV) pour obtenir un produit de formule générale :



suivie :
a) ou bien de l'action d'un produit de formule générale :



20 dans laquelle X représente un atome d'halogène et Z'_1 a la définition donnée précédemment pour Z_1 à l'exception de représenter un atome de chlore
b) ou bien de l'action d'un produit de formule :



25 pour obtenir un produit de formule générale (XVIII) dans laquelle Z_1 représente un atome de chlore.



L'hydrolyse du produit de formule générale (XIV) en produit de formule générale (XVIII) s'effectue au moyen d'une solution aqueuse d'un acide minéral tel qu'une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique en opérant à une température voisine de 20°C.

La réaction du produit de formule générale (XX) sur le produit de formule générale (XIX) s'effectue généralement dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique comme la triéthylamine ou une base minérale comme un carbonate ou un bicarbonate alcalin, par exemple le bicarbonate de sodium ou de potassium. On opère généralement à une température comprise entre -20 et +20°C.

La réaction du produit de formule générale (XXI) sur le produit de formule générale (XIX) s'effectue généralement dans un solvant chloré tel que le chlorure de méthylène à une température comprise entre -20 et +20°C.

Les produits de formules générales (III), (VIII), (XII), (XVI) et (XVII) peuvent être préparés selon ou par analogie avec les méthodes décrites ci-après dans les exemples et notamment selon :

- G.G. Urquart et coll., *Org. Synth.*, 21, 36 (1941)
 - A.I. Vogel, *J. Chem. Soc.*, 1822 (1948)
 - J.H. Chapman et L.N. Owen, *J. Chem. Soc.*, 579 (1950)
 - H.R. Snyder et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2672 (1947)
 - D.D. Reynolds et coll., *J. Org. Chem.*, 26, 5125 (1961)
 - J.W. Haefele et coll., *Proc. Sci. Toilet Goods Assoc.*, 32, 52 (1959)
 - H. Barrer et coll., *J. Org. Chem.*, 27, 641 (1962)
 - J.H. Biel et coll., *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 2250 (1955)
- lorsqu'il s'agit d'un produit de formule générale (III), (XII), (XVI) ou (XVII) pour lequel R, R'₄, R''₄ ou R'''₄ représente un radical alcoylchlo substitué ou hétérocyclichlo, ou selon :
- A.J.W. Headlee et coll., *J. Amer. Chem. Soc.*, 55, 1066 (1933)
 - B.K. Campbell et K.N. Campbell, *J. Amer. Chem. Soc.*, 60, 1372 (1938)



- R.C. Elderfield et coll., *J. Amer. Chem. Soc.*, 68, 1579 (1946) lorsqu'il s'agit d'un produit de formule générale (XVI) ou (XVII) pour lequel R'₄ ou R''₄ représente un radical alcoylchloxy substitué ou hétérocyclichloxy, ou selon :

- J. Amer. Chem. Soc., 54, 1499 (1932) et
- J. Amer. Chem. Soc., 54, 3441 (1932), lorsqu'il s'agit d'un produit de formule générale (VIII) ou de formule générale (III), (XVI) ou (XVII) pour lequel R, R'₄ ou R''₄ sont des radicaux alcoylamino substitués, ou selon :
- E.F. Elslager et coll., *J. Med. Chem.*, 17, 99 (1974)
- L.M. Werbel et coll., *J. Het. Chem.*, 10, 363 (1973), lorsqu'il s'agit d'un produit de formule générale (III), (XVI) ou (XVII) pour lequel R, R'₄ ou R''₄ sont des radicaux hétérocyclyl-amino.

Il est entendu que dans les méthodes ci-dessus, lorsque R, R₂, R₃, R'₄, R''₄ ou R'''₄ contiennent une fonction amine secondaire pouvant interférer avec la réaction, celle-ci doit être préalablement protégée par toute méthode connue qui n'altère pas le reste de la molécule. Le radical protecteur est éliminé après réaction dans les conditions décrites précédemment.

Le cas échéant, les isomères des produits de formule générale (I) et/ou des produits de formule générale (V) peuvent être séparés par chromatographie ou par chromatographie liquide hautes performances.

Les produits de formule générale (V) peuvent être purifiés comme mentionné précédemment pour les produits de formule générale (I).

Les nouveaux dérivés de la pristnamycine II_g selon l'invention et leurs sels pharmaceutiquement acceptables manifestent des propriétés antibactériennes particulièrement intéressantes *in vitro* et *in vivo*.

In vitro, les produits de formule générale (I) se sont montrés actifs sur *Staphylococcus aureus* Smith à des doses comprises entre 4 et 100 µg/cm³ ; de plus, ils synergisent l'action antibactérienne de la pristnamycine I_A à des doses comprises entre 0,1 et 10 µg/cm³.

In vivo, les produits selon l'invention se sont montrés actifs sur les infections expérimentales de la souris à *Staphylococcus aureus* Smith à des doses comprises entre 40 mg/kg et des doses supérieures à 300 mg/kg par voie sous-cutanée. Ils synergisent l'action antimicrobienne à des doses comprises entre 8 et 200 mg/kg par voie sous-cutanée lorsqu'ils sont associés à la pristinaamycine ^A dans des proportions variant entre 10-90 % et 90-10 %.

La toxicité aiguë des produits de formule générale (I), exprimée par leur DL₅₀, est généralement comprise entre 300 mg/kg par voie sous-cutanée chez la souris et des doses supérieures à 1 g/kg.

Pour l'emploi thérapeutique, il peut être fait usage des nouveaux produits selon l'invention tels quels c'est-à-dire à l'état de base en association avec des synergistes déjà connus, mais comme le principal avantage des produits selon l'invention est leur solubilisation possible dans l'eau, il est particulièrement avantageux de les utiliser sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables, en association avec des synergistes connues ou les synergistes de formule générale (V) elles-mêmes solubilisées soit à l'état de sels pharmaceutiquement acceptables soit, le cas échéant, à l'état de base lorsque la solubilité est suffisante pour que la solution obtenue contienne une quantité de produit au moins égale à la dose thérapeutiquement active.

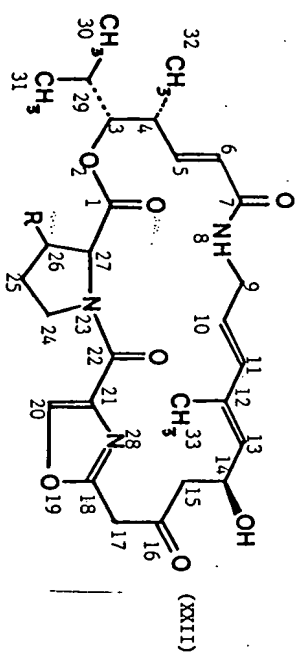
Comme sels pharmaceutiquement acceptables, aussi bien pour les produits de formule générale (I) que pour les produits de formule générale (V), on peut citer les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydriques, bromhydriques, sulfates, nitrates, phosphates, ou organiques tels que acétates, propionates, succinates, maléates, fumarates, méthanesulfonates, p-toluènesulfonates, iséthionates ou des dérivés de substitution de ces composés. Comme sels pharmaceutiquement acceptables, on peut encore citer les sels avec les métaux alcalins tels que les sels de sodium, de potassium, de lithium, avec les métaux alcalino-terreux tels que le sel de magnésium, le sel d'ammonium et les sels



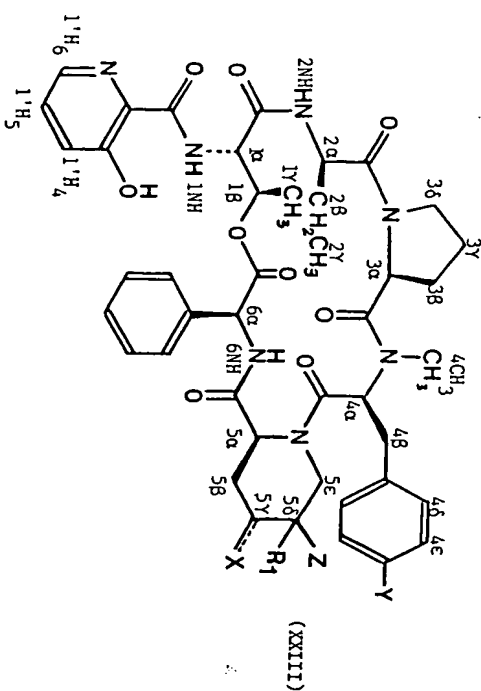
d'addition avec les bases organiques azotées : éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN'-diméthyléthanolamine, benzylamine, dibenzylamine, dicyclohexylbenzylamine, N-benzyl-β-phényéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, benzhydrilamine, arginine, leucine, lysine ou N-méthylglucamine.

Comme sels pharmaceutiquement acceptables pour les produits de formule générale (V) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (VII) dans laquelle R₄ représente un radical trialkoylammonio, on peut citer les sels d'ammonium quaternaire correspondant aux anions énumérés ci-dessus.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment l'invention peut être mise en pratique. Les spectres de RMN des produits illustrés dans ces exemples et dans les exemples de référence qui sont à la suite, présentent des caractéristiques générales qui sont communes à tous les produits de formule générale (I) ou de formule générale (V) et des caractéristiques particulières qui sont propres à chacun des produits en fonction des substituants. Dans les exemples ou exemples de référence suivants ne sont mentionnées que les caractéristiques particulières dues aux radicaux variables. Pour les produits de formule générale (I) tous les protons sont désignés selon la numérotation indiquée dans la formule suivante :



Pour les synergistes de formule générale (V) tous les protons sont désignés selon la numérotation indiquée dans la formule générale (XXIII) ; cette numérotation est celle recommandée par J.O. ANTEUNIS et coll., [Eur. J. Biochem., 58, 259 (1975)].



Tous les spectres ont été faits à 250 MHz dans le deutéro-chloroforme ; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane. Les abréviations utilisées dans la suite sont les suivantes :

- 10 s = singulet
 d = doublet
 t = triplet
 mt = multiplet
 m = massif
 dd = doublet de doublet
 dt = doublet de triplet
 ddd = doublet de doublet de doublet
 dddd = doublet de doublet de doublet de doublet

Il est entendu que les différents isomères ont été classés arbitrairement selon les déplacements chimiques observés en RMN.

On appelle isomère A₁ et isomère A₂ des produits de formule générale (I) dans laquelle n = 1, les isomères qui présentent les caractéristiques :

10 environ 1,7 (s, -CH₃ en 33) ; environ 3,8 (s, >CH₂ en 17) ; <5 (d, H₂₇) isomère A₂ ou >5 (d, H₂₇) isomère A₁ ; environ 5,50 (d large, H₁₃) ; environ 6,20 (d, H en 11) ; environ 6,6 (>NH en 8) ; >8 (s, H₂₀).

On appelle isomère B₁ et isomère B₂ des produits de formule générale (I) dans laquelle n = 1, les isomères qui présentent les caractéristiques :

15 environ 1,5 (s, -CH₃ en 33) ; environ 3,7 et 3,9 (2d, >CH₂ en 17) ; environ 4,8 (mt, H₁₃) ; <5 (d, H₂₇) isomère B₂ ou >5 (d, H₂₇) isomère B₁ ; environ 5,70 (AB limite, H₁₁ et H₁₀) ; environ 7,7 (>NH en 8) ; environ 7,8 (s, H₂₀).



On appelle isomère A du produit de formule générale (II) l'isomère qui présente des caractéristiques RMN identiques à celles énoncées ci-dessus pour les isomères A₁ et A₂ des produits de formule générale (I), étant entendu que l'H en 27 est caractérisé par : 4,7 (d, J ≤ 1 Hz).

25 On appelle isomère B du produit de formule générale (II) l'isomère qui présente des caractéristiques RMN identiques à celles énoncées ci-dessus pour les isomères B₁ et B₂ des produits de formule générale (I), étant entendu que l'H en 27 est caractérisé par : 4,6 (d, J ≥ 2,5 Hz).

30 Dans les exemples qui suivent, on appelle chromatographie "flash" une technique de purification caractérisée en ce que l'on utilise une colonne de chromatographie courte et opère sous une pression moyenne (50 kPa) en utilisant une sille de granulométrie 40-53 µm, selon W.C. STILL, M. KAHN et A. MITRA [J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)].

35 Dans les exemples décrits ci-après, sauf mention spéciale, tous les produits peuvent être mis en solution à 2 % au moins, à l'état de chlorhydrate.

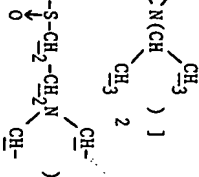
EXEMPLE 1



A 3,59 g de (diisopropylamino-2 éthy) thio-26 pristina-
mycine II_B (isomère A) en solution dans 40 cm³ de dichlorométhane,
on ajoute à 0°C sous atmosphère d'azote, 0,4 cm³ d'acide trifluor-
acétique puis 1,06 g d'acide métachloroperoxybenzoïque à 85 % en
maintenant la température à 0°C. Après 20 heures d'agitation à
25°C, le mélange réactionnel est additionné à une solution aqueuse
saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée
puis la phase aqueuse lavée avec 3 fois 100 cm³ de chlorure de
méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du
sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression
réduite (2,7 kPa) à 30°C pour donner 4,2 g d'une meringue jaune qui
est purifiée par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-
méthanol 90-10 en volumes] en recueillant des fractions de 20 cm³.
Les fractions 22 à 28 sont réunies et concentrées à sec sous
pression réduite (2,7 kPa) à 30°C pour donner une meringue jaune
clair qui est agitée dans 10 cm³ d'éther éthylique. Le solide
obtenu est séparé par filtration pour donner 0,62 g de (diisopropyl-
amino-2 éthy)l-sulfanyl-26 pristina-mycine II_B (isomère A₂) sous
forme d'une poudre jaune fondant vers 155°C.

Spectre RMN :

0,90 à 1,15 [mt, -CH₃ en 32, 31, 30, N(CH₂CH₃)₂]
1,76 (s, -CH₃ en 33)
2,75 à 3,15 (mt, >CH₂ en 15, -H₄ et -S-CH₂-CH₂-N(CH₂CH₃)₂)



25

30

3,81 (s, >CH₂ en 17)
4,76 (d, -H₂₇)
5,51 (d, -H₁₃)
6,20 (d, -H₁₁)
6,48 (m, >NH en 8)
8,13 (s, -H₂₀)
Les fractions 35 à 45 sont réunies et concentrées à sec
sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C pour donner une meringue



jaune clair qui est agitée dans 15 cm³ d'éther éthylique. Le solide
obtenu est séparé par filtration pour donner 1,07 g de (diisopropyl-
amino-2 éthy)l-sulfanyl-26 pristina-mycine II_B (isomère A₁ 80 %, isomère A₂ 20 %) sous forme d'une poudre jaune clair fondant vers
145°C.

Spectre RMN (isomère A₁) :

1,72 (s, -CH₃ en 33)
2,70 à 3,15 (mt, >CH₂ en 15, -H₄, -S-CH₂-CH₂-N(CH₂CH₃)₂)
3,81 (s, >CH₂ en 17)
5,26 (d, -H₂₇)
5,46 (d, -H₁₃)
6,15 (d, -H₁₁)
8,11 (s, -H₂₀)

La (diisopropylamino-2 éthy)l thio-26 pristina-mycine II_B
peut être préparée de la manière suivante :

15

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à
l'exemple 2 pour la préparation de la matière de départ, mais à
partir de 5,25 g de pristina-mycine II_A et de 3,2 g de diisopropyl-
amino-2 éthane-thiol et après purification par chromatographie
"flash" [éluant : chlorure de méthylène-méthanol (95-5 en volumes)]
en recueillant des fractions de 20 cm³ et concentration à sec des
fractions 13 à 56 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on
obtient 0,9 g de (diisopropylamino-2 éthy)l thio-26 pristina-mycine
II_B sous forme d'une poudre beige fondant vers 120°C.

25

Spectre RMN :

1 à 1,15 (mt, -CH₃ isopropyl)
1,72 (s, -CH₃ en 33)
1,80 à 2,20 (mt, -H₂₅, -H₂₉)
2,50 à 3 (mt, -SCH₂CH₂-N(CH₂CH₃)₂)
3,40 (d large, -H₂₆)
4,74 (s large, -H₂₇)
6,32 (m, -NH₈)
8,15 (s, -H₂₀)

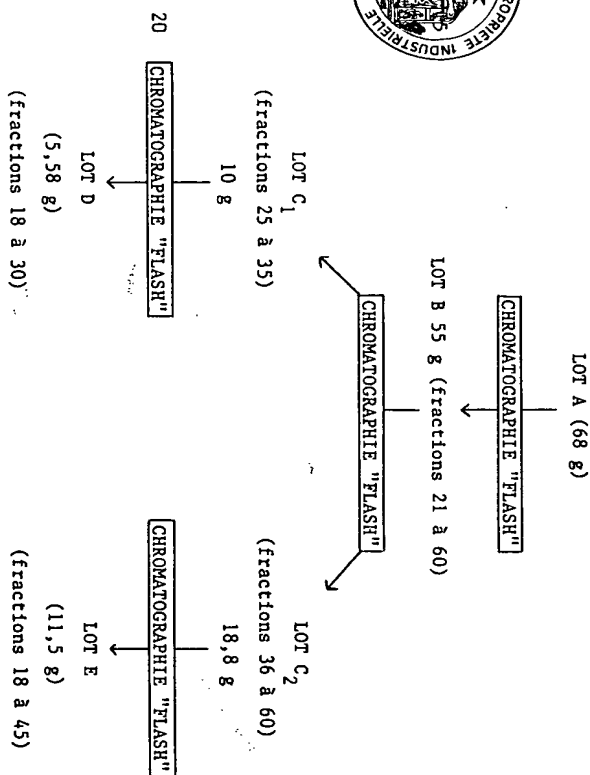
30

Le diisopropylamino-2 éthanethiol peut être préparé selon la méthode décrite par D.D. KENOIDS, D.L. FIELDS et D.L. JOHNSON, J. Org. Chem. 26, 5125 (1961).

EXEMPLE 2

On opère d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 53,2 g de (diéthylamino-2 éthyl) thio-26 pristnamycine II_g, de 6,25 cm³ d'acide trifluoroacétique, de 16,4 g d'acide méta-chloroperoxybenzoïque. On effectue 3 purifications successives par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 40 cm³, selon le schéma suivant :

Schéma de purification



Dans tous les cas, les fractions récupérées sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C.

Le lot D est agité dans 60 cm³ d'éther éthylique. Le solide obtenu est séparé par filtration. On obtient 5 g de (diéthylamino-2 éthyl)sulfinyl-26 pristnamycine II_g (isomère A₂) sous forme d'une poudre jaune fondant vers 172°C.

Spectre RMN :

1,00 à 1,14 (mt, -CH₃ en 32 + CH₃ de la chaîne)
 1,75 (s, -CH₃ en 33)
 2,55 à 3,20 (mt, >CH₂ en 15, -H₄, -SCH₂CH₂N₂CH₂-)

3,82 (s, >CH₂ en 17)
 4,81 (d, -H₂₇)
 5,51 (d, -H₁₃)
 6,19 (d, -H₁₁)
 6,46 (dd, >NH en 8)
 8,13 (s, -H₂₀)

Le lot E est agité dans 10 cm³ d'éther éthylique. Le solide obtenu est séparé par filtration. On obtient 10,9 g de (diéthylamino-2 éthyl) sulfinyl-26 pristnamycine II_g (isomère A₂ 60 %, isomère A₁ 15 %, isomère B₁ 12 %, isomère B₂ 13 %).

Spectre RMN :

1,00 à 1,14 (mt, -CH₃ en 32 et -N(CH₂CH₃)₂ de A₁ et A₂)
 1,54 (s, -CH₃ en 33 de B₁ et B₂)
 1,68 (s, -CH₃ en 33 de A₁)
 1,75 (s, -CH₃ en 33 de A₂)
 2,65 à 2,95 (mt, -S(O)CH₂CH₂N₂ et -H₄ de A₁)
 2,55 à 3,20 (mt, >CH₂ en 15, -H₄ et -S(O)CH₂CH₂N₂ de A₂)
 3,77 (AB limite, >CH₂ en 17 de A₁)
 3,82 (s, >CH₂ en 17 de A₂)
 4,81 (d, -H₂₇ de A₂)
 5,24 et 5,25 (2d, -H₂₇ de A₁ et de B₁)
 5,41 (d, -H₁₃ de A₁)
 5,51 (d, -H₁₃ de A₂)
 5,99 et 6 (2d, -H₆ de B₁ et -H₆ de B₂)
 6,11 (d, -H₁₁ de A₁)

- 6,19 (d, $-H_{11}$ de A_2)
 6,46 (dd, $>NH$ en 8 de A_2)
 6,79 (dd, $>NH$ en 8 de A_1)
 7,82 (s, $-H_{20}$ de B_1 et B_2)
 8,12 (s, $-H_{20}$ de A_1)
 8,13 (s, $-H_{20}$ de A_2)

La (diéthylamino-2 éthy) thio-26 pristinamycine II_B peut

être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 13,1 g de pristinamycine II_A dans 150 cm³ de méthanol, on ajoute une solution de 3,7 g de diéthylamino éthanethiol dans 15 cm³ de chlorure de méthylène. La solution obtenue est agitée pendant 18 heures à une température voisine de 20°C, puis versée dans 1500 cm³ d'eau distillée ; le mélange obtenu est extrait 3 fois par 1000 cm³ au total de chlorure de méthylène.

Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] ; après concentration à sec des fractions 5 à 23 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 12,4 g de (diéthylamino-2 éthy) thio-26 pristinamycine II_B sous forme d'une poudre jaune fondant vers 105°C.



Spectre RMN :

- 1,05 (m, $-N(CH_2CH_3)_2 + -H_{32}$)
 1,70 (s, $-H_{33}$)
 1,85 à 2,15 (m, $-H_{25}$, $-H_{29}$)
 2,60 (q, $-N(CH_2CH_3)_2$)
 2,75 (s, $-S-CH_2CH_2-$)
 2,9 (dd, système ABX, $-H_{15}$)
 3,10 (dd, système ABX, $-H_{15}$)
 3,40 (ddd, $-H_{26}$)
 3,80 (s, $-H_{17}$)
 4,75 (d, $-H_{27}$)
 5,50 (d, $-H_{13}$)

- 6,15 (d, $-H_{11}$)
 6,60 (s large, NH 8)
 8,10 (s, $-H_{20}$)

EXEMPLE 3

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 5,5 g de (diméthylamino-2 éthy) thio-26 pristinamycine II_B , de 0,67 cm³ d'acide trifluoroacétique, de 1,8 g d'acide métachloroperoxybenzoïque et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 30 cm³ et concentration à sec des fractions 23 à 40 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,4 g de (diméthylamino-2 éthy) sulfinyl-26 pristinamycine II_B (isomère A_2 70 %, isomère A_1 15 %, isomère B_1 7 %, isomère B_2 8 %) sous forme d'une poudre jaune fondant vers 130°C.

Spectre RMN (isomère A_2) :

- 1,77 (s, $-CH_3$ en 33)
 2,41 (s, $-N(CH_3)_2$)
 2,70 à 3,20 (mc, $-SCH_2CH_2N<$, $>CH_2$ en 15 et $-H_4$)
 3,82 (s, $>CH_2$ en 17)
 4,84 (mc, $-H_3$ et $-H_{27}$)
 5,52 (d, $-H_{13}$)
 6,19 (d, $-H_{11}$)
 6,42 (m, $>NH$ en 8)
 8,14 (s, $-H_{20}$)

La (diméthylamino-2 éthy) thio-26 pristinamycine II_B

peut être préparée de la manière suivante :

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2, mais à partir de 2,7 g de pristinamycine II_A et 0,58 g de diméthylamino-2 éthanethiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions 11 à 17 sous pression réduite



(2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,1 g de (diméthylamino-2 éthyl) thio-26 pristnamycine II_B sous forme d'une poudre jaune fondant vers 100°C.

Spectre RMN :

- 2,35 (s, 6H : -N(CH₃)₂)
 2,80 (m, 4H : -S-CH₂-CH₂-N<)
 3,40 (ddd, 1H : -H₂₆)
 4,75 (d, 1H : -H₂₇)
 8,10 (s, 1H : -H₂₀)

EXEMPLE 4

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 9,8 g de (diméthylamino-3 propyl) thio-26 pristnamycine II_B (isomères A/B 50:50), de 1,18 cm³ d'acide trifluoroacétique, de 3,1 g d'acide métachloroperoxybenzoïque et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (80-20 en volumes)] en recueillant des fractions de 15 cm³ et concentration à sec des fractions 53 à 75 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,6 g de (diméthylamino-3 propyl) sulfényl-26 pristnamycine II_B (mélange d'isomères) sous forme d'une poudre jaune fondant vers 165°C.

Spectre RMN (mélange d'isomères de type A₂ = 45 %,

B₂ = 35 % et B₁ = 15 %) :

- 1,53 (s, -CH₃ en 33 de B₂ et B₁)
 1,75 (s, -CH₃ en 33 de A₂)
 2,26, 2,28 et 2,32 (3s, >NCH₃ des 3 isomères)
 3,82 (s, >CH₂ en 17 de A₂)
 3,70 et 3,88 (2d, >CH₂ en 17 de B₁)
 3,69 et 3,91 (2d, >CH₂ en 17 de B₂)
 4,76 (d, -H₂₇ de B₂)
 5,25 (d, -H₂₇ de B₁)
 5,50 (d, -H₁₃ de A₂)
 7,63 (mt, >NH en 8 de B₂)

- 7,74 (mt, >NH en 8 de B₁)
 7,82 (s, -H₂₀ de B₂ et B₁)
 8,14 (s, -H₂₀ de A₂)

La (diméthylamino-3 propyl) thio-26 pristnamycine II_B peut être obtenue de la manière suivante :

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2, mais à partir de 5,25 g de pristnamycine II_A et 1,3 g de diméthylamino-3 propanethiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions 6 à 29 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 3,3 g de (diméthylamino-3 propyl) thio-26 pristnamycine II_B sous forme d'une poudre jaune fondant vers 100°C.

Spectre RMN :

- 1,50 (s, 3H x 0,5 : -H₃₃ 1er isomère)
 1,70 (s, 3H x 0,5 : -H₃₃ 2ème isomère)
 1,80 (m, 2H : -SCH₂-CH₂-CH₂-N<)
 2,20 (s, 6H x 0,5 : -N(CH₃)₂ 1er isomère)
 2,25 (s, 6H x 0,5 : -N(CH₃)₂ 2ème isomère)
 2,40 (m, 2H : -SCH₂-CH₂-CH₂-N<)
 2,70 (m, 2H : -SCH₂-CH₂-CH₂-N<)
 3,35 } (2m, 1H : -H₂₆ de chaque isomère)
 3,45 }
 4,60 } (2d, 1H : -H₂₇ de chaque isomère)
 4,70 }
 7,80 } (2s, 1H : -H₂₀ de chaque isomère)
 8,10 }

EXEMPLE 5

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 6,3 g de (diéthylamino-1 propyl-2) thio-26 pristnamycine II_B, de 0,72 cm³ d'acide trifluoroacétique, de 1,91 g d'acide métachloroperoxybenzoïque et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en

volumes)] en recueillant des fractions de 60 cm³ et concentration à sec des fractions 7 à 9 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,99 g de (diéthylamino-1 propyl-2) sulfinyl-26 pristnamycine II_B (isomère A₂) sous forme d'une poudre jaune fondant vers 150°C.

Spectre RMN :

- 1,03 à 1,20 (mc, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ et CH_3 en 32)
 1,76 (s, $-\text{CH}_3$ en 33)
 3,82 (s, $-\text{CH}_2$ en 17)
 4,79 (m, $-\text{H}_{27}$)
 5,53 (d, $-\text{H}_{13}$)
 6,20 (d, $-\text{H}_{11}$)
 6,42 (m, $-\text{NH}$ en 8)
 8,13 (s, $-\text{H}_{20}$)

Après concentration à sec des fractions 23 à 35 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,64 g de (diéthylamino-1 propyl-2) sulfinyl-26 pristnamycine II_B (isomère A₁) sous forme d'une poudre jaune beige fondant vers 160-170°C.

Spectre RMN :

- 1,14 (mc, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)
 1,24 (d large, $-\text{S}-\text{CH}-\text{CH}_3$)
 1,73 (s, $-\text{CH}_3$ en 33)
 3,81 (AB limite, $-\text{CH}_2$ en 17)
 5,28 (d, $-\text{H}_{27}$)
 5,43 (d, $-\text{H}_{13}$)
 6,15 (d, $-\text{H}_{11}$)
 6,88 (m, $-\text{NH}$ en 8)
 8,10 (s, $-\text{H}_{20}$)

La (diéthylamino-1 propyl-2) thio-26 pristnamycine II_B peut être préparée de la manière suivante :

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2, mais à partir de 3,15 g de pristnamycine II_A et 1,8 g de diéthylamino-1 propanethiol-2 et après purification par



chromatographie "flash" [éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 20 cm³ et concentration à sec des fractions 3 à 5 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,4 g de (diéthylamino-1 propyl-2) thio-26 pristnamycine II_B sous forme d'une poudre jaune fondant vers 160°C.

Spectre RMN :

- 1 (m, 9H : $-\text{H}_{32}$ et $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)
 2,50 (m, 6H : $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)
 3,30 (m, 1H : $-\text{H}_{26}$)
 4,70 (d, 1H : $-\text{H}_{27}$)
 8,12 (s, 1H : $-\text{H}_{20}$)

Le diéthylamino-1 propanethiol-2 peut être préparé par la méthode décrite par R.T. WRAGG, J. Chem. Soc. (C), 16, 2087 (1969).

EXEMPLE 6

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 5,8 g de (butylamino-2 éthyl) thio-26 pristnamycine II_B (isomère A 80 %, isomère B 20 %), de 0,68 cm³ d'acide trifluoroacétique, de 1,8 g d'acide métachloroperbenzoïque et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 15 cm³ et concentration à sec des fractions 9 à 15 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,7 g de (butylamino-2 éthyl) sulfinyl-26 pristnamycine II_B (isomère A₂ 70 %, isomère B₁ 15 %, isomère B₂ 15 %) sous forme d'une poudre jaune fondant vers 140°C.

Spectre RMN (isomère A₂) :

- 0,85 à 1,00 (mc, $-\text{CH}_3$ en 31 et 30 + $-\text{CH}_3$ de la chaîne)
 1,34 (mc, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 1,48 (mc, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 1,75 (s, $-\text{CH}_3$ en 33)
 2,50 à 3,30 (mc, $-\text{H}_{26}$, $-\text{CH}_2$ en 2, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{H}_4$)

- 3,80 (s, >CH_2 en 17)
 4,80 (d, $-\text{H}_{27}$)
 5,50 (d, $-\text{H}_{13}$)
 6,17 (d, $-\text{H}_{11}$)
 6,40 (dd, >NH en 8)
 8,12 (s, $-\text{H}_{20}$)

Après concentration à sec des fractions 18 à 24 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,5 g de (butyl-amino-2 éthyl) sulfanyl-26 pristnamycine II_B (isomère A₁ 85 %, isomère B₁ 15 %) sous forme d'une poudre jaune fondant vers 170°C.

Spectre RMN (isomère A₁) :

- 0,85 à 1,00 (mt, $-\text{CH}_3$ en 31, 30 et $-\text{CH}_3$ de la chaîne)
 1,33 (mt, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 1,47 (mt, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 1,71 (s, $-\text{CH}_3$ en 33)
 2,50 à 3,25 (mt, $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{\text{O}}\text{ et }-\text{H}_4$)



- 3,79 (AB limite, >CH_2 en 17)
 5,26 (d, $-\text{H}_{27}$)
 5,44 (d, $-\text{H}_{13}$)
 6,13 (d, $-\text{H}_{11}$)
 6,62 (mt, >NH en 8)
 8,10 (s, $-\text{H}_{20}$)

EXEMPLE 7

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 3,15 g de (butylamino-2 éthyl) thio-26 pristnamycine II_B (isomère B), de 0,37 cm³ d'acide trifluoroacétique, de 0,97 g d'acide métachloroperbenzoïque et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 15 cm³ et concentration à sec des fractions 18 à 35 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,18 g de (butylamino-2 éthyl)

sulfanyl-26 pristnamycine II_B (isomère B₁ 65 %, isomère B₂ 35 %) sous forme d'une poudre jaune fondant vers 140°C.

Spectre RMN :

- 0,90 à 1,05 (mt, $-\text{CH}_3$ en 30 et 31 et $-\text{CH}_3$ de la chaîne de B₁ et B₂)
 1,40 (mt, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ de B₁ et B₂)
 1,50 (mt, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ de B₁ et B₂)
 1,57 (s, $-\text{CH}_3$ en 33 de B₁ et B₂)
 2,63 (t, $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ de B₁ et B₂)
 2,65 à 3,30 (mt, $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{\text{O}}\text{, } \text{>CH}_2$ en 15, $-\text{H}_4$ de B₁ et B₂)



- 3,74 et 3,92 (2d, >CH_2 en 17 de B₁)
 3,73 et 3,94 (2d, >CH_2 en 17 de B₂)
 4,78 (d, $-\text{H}_{27}$ de B₂)
 4,75 à 4,90 (mt, $-\text{H}_{13}$ et $-\text{H}_{14}$ de B₁ et B₂)
 5,27 (d, $-\text{H}_{27}$ de B₁)
 5,70 (2d, $-\text{H}_{11}$ de B₁ et B₂)
 7,69 (dd, >NH en 8 de B₂)
 7,79 (dd, >NH en 8 de B₁)
 7,84 (s, $-\text{H}_{20}$ de B₂)
 7,85 (s, $-\text{H}_{20}$ de B₁)

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2, mais à partir de 25 g de pristnamycine II_A et 6,34 g de butylamino-2 éthanethiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 60 cm³ et concentration à sec des fractions 12 à 15 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 3,15 g de (butylamino-2 éthyl) thio-26 pristnamycine II_B (isomère B) sous forme d'une poudre jaune fondant vers 110°C.

EXEMPLE 8

- En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 8,6 g de (décylamino-2 éthyl) thio-26 pristnamycine II_B, de 0,9 cm³ d'acide trifluoroacétique, de 2,35 g d'acide méta-chloropertbenzoïque et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 40 cm³ et concentration à sec des fractions 12 à 15 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,5 g de (décylamino-2 éthyl) sulfanyl-26 pristnamycine II_B (isomère A₂ 80 %) sous forme d'une poudre jaune fondant vers 128°C.

Spectre RMN :

- 0,88 (t, $-(CH_2)_9 - CH_3$)
 1,30 [m, $(CH_2)_8$]
 1,50 [m, $(CH_2)_8$]
 1,77 (s, $-CH_3$ en 33)
 4,81 (d, $-H_{27}$)
 5,51 (d, $-H_{13}$)
 6,19 (d, $-H_{11}$)
 6,53 (mt, NH en 8)
 8,13 (s, $-H_{20}$)

- Après concentration à sec des fractions 15 à 19 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 2,51 g de (décylamino-2 éthyl) sulfanyl-26 pristnamycine II_B (mélange d'isomères) sous forme d'une poudre jaune fondant vers 124°C.

Spectre RMN (mélange d'isomères de type A₂ 50 %, A₁ 15 %, B₁ 20 % et B₂ 15 %)

- 1,54 (s, $-CH_3$ en 33 de B₁ et B₂)
 3,72 et 3,88 (2d, CH_2 en 17 de B₁)
 3,70 et 3,92 (2d, CH_2 en 17 de B₂)
 4,75 (d, $-H_{27}$ de B₂)
 5,25 (d, $-H_{27}$ de B₁)
 7,67 (dd, NH en 8 de B₂)



- 7,77 (dd, NH en 8 de B₁)
 7,81 (s, $-H_{20}$ de B₁ et B₂)
 (pics caractéristiques des isomères A₂ et A₁ identiques à ceux cités respectivement ci-avant et ci-après).

- On obtient une solution aqueuse à 1 % de (décylamino-2 éthyl) sulfanyl-26 pristnamycine II_B à l'état de chlorhydrate avec :

- (décylamino-2 éthyl) sulfanyl-26 pristnamycine II_B 15 mg
 acide chlorhydrique 0,1N 0,20 cm³
 eau distillée qsp 1,5 cm³

- Après concentration à sec des fractions 20 à 24 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,12 g de (décylamino-2 éthyl) sulfanyl-26 pristnamycine II_B (isomères A₁ 60 %, A₂ 20 %, B₁ 20 %) sous forme de poudre jaune fondant vers 136°C.

Spectre RMN (isomère A₁) :

- 2,50 à 3,20 (mt, CH_2 en 15, $-H_4$ et $-S-CH_2-CH_2-N-CH_2-$)
 3,82 (AB limite, CH_2 en 17)
 5,27 (d, $-H_{27}$)
 5,46 (d, $-H_{13}$)
 6,15 (d, $-H_{11}$)
 6,62 (mt, NH en 8)
 8,12 (s, $-H_{20}$)

- La (décylamino-2 éthyl) thio-26 pristnamycine II_B peut être préparée de la manière suivante :

- En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2, mais à partir de 5,25 g de pristnamycine II_A et de 3,26 g de (décylamino-2 éthanethiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chlorure de méthylène-méthanol (95-5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 20 à 43 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,2 g de (décylamino-2 éthyl) thio-26 pristnamycine II_B sous forme de poudre jaune fondant vers 80°C.

Spectre RMN (mélange d'isomères 70-30 de A et B) :

- 0,88 (t, $-CH_3$)

- 1,30 } (mt, $-(CH_2)_8$ -)
 1,53 }
 1,54 (s, $-CH_3$ en 33 de B)
 1,72 (s, $-CH_3$ en 33 de A)
 2,6 à 3 (mt $-SCH_2-CH_2-N-CH_2-$)
 3,38 (d large, $-H_{26}$ de A)
 3,50 (mt, $-H_{26}$ de B)
 4,64 (d, $J = 3,5$, $-H_{27}$ de B)
 4,72 (s large, $-H_{27}$ de A)
 7,80 (s, $-H_{20}$ de B)
 8,12 (s, $-H_{20}$ de A)

EXEMPLE 9

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 4,4 g de (cyclohexylamino-2 éthyl) sulfinyl-26 pristnamycine II_B (isomères A 80 %, B 20 %), de 0,5 cm³ d'acide trifluoroacétique, de 1,15 g d'acide méthachloroparbenzoïque et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 40 cm³ et concentration à sec des fractions 24 à 29 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,38 g de (cyclohexylamino-2 éthyl) sulfinyl-26 pristnamycine II_B (isomère A₂ 90 %) sous forme d'une poudre jaune clair fondant vers 166°C.

Spectre RMN :

- 25 1,05 à 1,35 [mt, CH_2 du cyclohexyle (en partie)]
 1,77 (s, $-CH_3$ en 33)
 1,55 à 2,25 [mt, CH_2 en 25, $-H_{29}$ et CH_2 du cyclohexyle (en partie)]
 2,45 à 3,35 (mt, $-H_{26}$, CH_2 en 15, $-H_4$ et $-S-CH_2-CH_2-N-CH_2$)
 3,82 (s, CH_2 en 17)
 4,82 (d, $-H_{27}$)
 5,52 (d, $-H_{13}$)
 6,19 (d, $-H_{11}$)
 6,38 (dd, NH en 8)
 8,14 (s, $-H_{20}$)



La (cyclohexylamino-2 éthyl) thio-26 pristnamycine II_B peut être obtenue de la manière suivante :

- En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2, mais à partir de 5,25 g de pristnamycine II_A et de 3,6 g de cyclohexylamino-2 éthanethiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (93-7 en volumes)] et concentration à sec des fractions 7 à 18 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,7 g de (cyclohexylamino-2 éthyl) thio-26 pristnamycine II_B sous forme d'une poudre beige fondant vers 120°C.

Spectre RMN :

- 1 à 1,4 [mt, CH_2 du cyclohexyle (en partie)]
 1,54 (s, $-CH_3$ en 33 isomère B)
 1,73 (s, $-CH_3$ en 33 isomère A)
 1,6 à 2 [mt, CH_2 du cyclohexyle (en partie)]
 2,80 (mt, NCH_2 -)
 2,93 (t, $-SCH_2$ -)
 3,36 (d large, $-H_{26}$ isomère A)
 3,50 (mt, $-H_{26}$ isomère B)
 4,64 (d, $J = 3$, $-H_{27}$ isomère B)
 4,72 (s large, $-H_{27}$ isomère A)
 6,50 (mt, $-NH_8$ isomère A)
 7,75 (mt, $-NH_8$ isomère B)
 7,80 (s, $-H_{20}$ isomère B)
 8,12 (s, $-H_{20}$ isomère A)

Le cyclohexylamino-2 éthanethiol peut être préparé selon la méthode décrite par D.D. REYNOLDS, M.K. MASSAD, D.L. FIELDS et D.L. JOHNSON, J. Org. Chem., 26, 5109 (1961).

EXEMPLE 10

- En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 12,5 g de [(pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] thio-26 pristnamycine II_B (isomère A 90 %), de 1,47 cm³ d'acide

trifluoroacétique, de 3,86 g d'acide méthachloroperbenzoïque et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (85-15 en volumes)] en recueillant des fractions de 30 cm³ et concentration à sec des fractions 18 à 25 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 3,9 g de [(pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] sulfinyl-26 pristinamycine II_B (isomères A₁ 60 %, A₂ 25 %, B₁ 15 %) sous forme d'une poudre jaune fondant vers 175°C.

Spectre de RMN (isomère A₁) :

1,74 (s, -CH₃ en 33)

2,62 (mt, -N⁻CH₂⁻)

2,70 à 3,20 (mt, CH_2 en 15, $\text{-S-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{\text{H}_4}$)

3,81 (s, CH_2 en 17)

5,28 (s large, -H₂₇)

5,45 (d, -H₁₃)

6,14 (d, -H₁₁)

6,58 (mt, NH en 8)

8,12 (s, -H₂₀)

Après concentration à sec des fractions 26 à 43 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 4,36 g de [(pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] sulfinyl-26 pristinamycine II_B (isomère A₂ 75 %, isomère A₁ 5 %, isomère B₁ 10 %, isomère B₂ 10 %) sous forme d'une poudre jaune fondant vers 145°C.

Spectre RMN (isomère A₂) :

1,76 (s, -CH₃ en 33)

1,82 (m, CH_2 en a)

2,63 (mt, -N-CH₂-)

2,85 à 3,20 (mt, -S-CH₂-CH₂ et CH_2 en 15)

3,82 (s, CH_2 en 17)

4,84 (dd, -H₃ + d, -H₂₇)

5,51 (d, -H₁₃)

6,18 (d, -H₁₁)

6,47 (mt, NH en 8)

8,13 (s, -H₂₀)

La [(pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] thio-26 pristinamycine II_B peut être préparée de la manière suivante :

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2, mais à partir de 5,25 g de pristinamycine II_A et 1,7 g de (pyrrolidinyl-1)-2 éthanethiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 19 à 60 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 3,9 g de [(pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] thio-26 pristinamycine II_B sous forme d'une poudre jaune fondant vers 115°C.

Spectre RMN :

1,90 (mt, 4H : -N⁻CH₂⁻)

2,50 à 2,80 (m, 6H : $\text{-S-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{\text{H}_2}$)

3,40 (d, 1H : -H₂₆)

4,75 (d, 1H : -H₂₇)

8,10 (s, 1H : -H₂₀)

Le (pyrrolidinyl-1)-2 éthanethiol peut être préparé selon la méthode décrite par J.W. HAEFFLE et R.W. BROGE, Proc. Sci. Toilet Goods Assoc. 32, 52 (1959) [Chem. Abstr. 54, 17234e (1960)].

EXEMPLE 11

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 4,3 g de [(méthyl-4 pipérazinyl-1) carbonyloxy-2 éthyl] thio-26 pristinamycine II_B (isomère A), de 0,45 cm³ d'acide trifluoroacétique, de 1,2 g d'acide méthachloroperbenzoïque et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 30 cm³ et concentration à sec des fractions 42 à 56 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,2 g de [(méthyl-4 pipérazinyl-1) carbonyloxy-2 éthyl] sulfinyl-26 pristinamycine II_B (isomère A₂) sous forme d'une poudre jaune clair fondant vers 135°C.

Spectre RMN :

1,78 (s, $-\text{CH}_3$ en 33)
2,32 (s, $-\text{N}-\text{CH}_3$)

2,44 (m, $-\text{CO}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$)

2,95 à 3,28 (2mt, $-\text{S}-\text{CH}_2-$)

3,54 (m, $-\text{CO}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$)

3,82 (s, $-\text{CH}_2$ en 17)

4,58 (mt, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{N}-$)

4,82 (d, $-\text{H}_{27}$)

5,50 (d, $-\text{H}_{13}$)

6,20 (d, $-\text{H}_{11}$)

6,39 (dd, $-\text{NH}$ en 8)

8,14 (s, $-\text{H}_{20}$)

Après concentration à sec des fractions 65 à 95 sous

pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,65 g de [(méthyl-4 piperaziny-1) carbonyloxy-2 éthy] sulfiny-26 pristnamycine II_B (isomère A₁) sous forme d'une poudre jaune clair fondant vers 140°C.

Spectre RMN :

1,75 (s, $-\text{CH}_3$ en 33)

2,34 (s, $-\text{N}-\text{CH}_3$)

2,44 (m, $-\text{CO}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$)

2,90 à 3,15 (mt, $-\text{S}-\text{CH}_2-$)

3,55 (m, $-\text{CO}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$)

3,83 (s, $-\text{CH}_2$ en 17)

4,51 à 4,65 (2add, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{N}-$)

5,28 (d, $-\text{H}_{27}$)

6,19 (d, $-\text{H}_{11}$)

6,55 (dd, $-\text{NH}$ en 8)

8,14 (s, $-\text{H}_{20}$)

La [(méthyl-4 piperaziny-1) carbonyloxy-2 éthy] thio-26 pristnamycine II_B peut être préparée de la manière suivante :

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2, mais à partir de 5,25 g de pristnamycine II_A et de 3,76 g de (méthyl-4 piperaziny-1) carbonyloxy-2 éthanethiol et après purification par chromatographie "flash" (éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)) et concentration à sec des fractions 10 à 18 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 2,55 g de [(méthyl-4 piperaziny-1) carbonyloxy-2 éthy] thio-26 pristnamycine II_B sous forme d'une poudre beige fondant vers 100°C.

Spectre RMN :

1,54 (s, $-\text{CH}_3$ en 33 de l'isomère B)

1,73 (s, $-\text{CH}_3$ en 33 de l'isomère A)

2,3 (s, $-\text{N}-\text{CH}_3$)

2,4 (m, $-\text{CH}_2-\text{N}-$)

3,55 (m, $-\text{OOC}-\text{N}-\text{CH}_2-$)

3,98 (mt, $-\text{CH}_2-\text{OCO}-$)

4,59 (d, $J = 4$, $-\text{H}_{27}$ de l'isomère B)

4,69 (s large, $-\text{H}_{27}$ de l'isomère A)

7,05 (t, $-\text{NH}$ en 8 de l'isomère A)

7,7 (m, $-\text{NH}$ en 8 de l'isomère B)

7,80 (s, $-\text{H}_{20}$ de l'isomère B)

8,10 (s, $-\text{H}_{20}$ de l'isomère A)

Le (méthyl-4 piperaziny-1) carbonyloxy-2 éthanethiol peut être préparé selon la méthode décrite par D.D. REYNOLDS, D.L. FIELDS et D.L. JOHNSON, J. Org. Chem. 26, 5111 (1961).

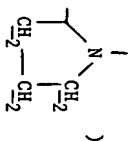
EXEMPLE 12

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 7,8 g de [(méthyl-1 pyrrolidinyl-2(s) méthyl] thio-26 pristnamycine II_B (isomère A), de 0,91 cm³ d'acide trifluoroacétique, de 2,4 g d'acide méta-chloroperoxybenzoïque et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 60 cm³ et concentration à sec des fractions 26 à 36 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 2,3 g de [(méthyl-1 pyrrolidinyl-2(s) méthyl] sulfinyl-26 pristnamycine II_B (isomère A₂) sous forme d'une poudre jaune clair fondant vers 140°C.

Spectre RMN :

1,76 (s, -CH₃ en 33)2,48 (s, >NCH₃)1,70 à 2,60 (mt, -H_{2g} et >CH₂ en 25 et2,75 à 3,25 (mt, -S-CH₂-CH<)3,82 (s, >CH₂ en 17)4,81 (d, -H₂₇)5,52 (d, -H₁₃)6,20 (d, -H₁₁)

6,42 (dd, >NH en 8)

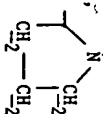
8,14 (s, -H₂₀)

Après concentration à sec des fractions 46 à 59 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,1 g de [(méthyl-1 pyrrolidinyl-2(s) méthyl] sulfinyl-26 pristnamycine II_B (isomère A₁) sous forme d'une poudre jaune clair fondant vers 148°C.

Spectre RMN :

1,73 (s, -CH₃ en 33)

1,70 à 2,50 (mt, -H en 29)



2,41 (s, >N-CH₃)
2,65 à 3,25 (mt, >CH₂ en 15, -H en 4, -S-CH₂-CH<)
3,82 (AB limite, >CH₂ en 17)
5,45 (d, -H₁₃)
6,17 (d, -H₁₁)
8,11 (s, -H₂₀)

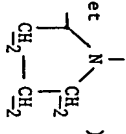
La (méthyl-1 pyrrolidinyl-2 méthyl] thio-26 pristnamycine II_B peut être préparée de la manière suivante :

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2, mais à partir de 10,5 g de pristnamycine II_A et 3,14 g de (méthyl-1 pyrrolidinyl-2(s) méthane-thiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions 20 à 35 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 7,8 g de l'isomère A sous forme d'une poudre jaune fondant à environ 120°C.

Spectre RMN :

1,70 (s, -CH₃ en 33)2,38 (s, >N-CH₃)1,70 à 2,50 (mt, -H_{2g} et >CH₂ en 25 et2,6 à 3,20 (mt, -S-CH₂-CH<)3,82 (s, >CH₂ en 17)4,73 (d, -H₂₇)5,45 (d, -H₁₃)6,15 (d, -H₁₁)

6,41 (dd, >NH en 8)

8,11 (s, -H₂₀)

A 25 g de dichlorhydrate de (méthyl-1 pyrrolidinyl-2(s) méthyl] chloronium brut en solution dans 100 cm³ d'eau distillée, on ajoute 100 cm³ d'une solution aqueuse de soude 4N puis le mélange est agité à 90°C sous atmosphère d'azote pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C, additionné de 25 cm³

5 d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 12N puis extrait avec 2 fois 200 cm³ de chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 5,9 g de (méthyl-1 pyrrolidiny)-2(S) méthanol sous forme d'une huile jaune clair mise en oeuvre dans la suite de la réaction sans purification supplémentaire.

Rf = 0,15 ; chromatoplaque de gel de silice ; éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes).

10 A 11,9 g de chlorhydrate de (méthyl-1 pyrrolidiny)-2(S) chlorométhane en solution dans 50 cm³ d'éthanol, on ajoute 10,7 g de thiourée puis on agite à reflux pendant 48 heures. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est repris avec 100 cm³ d'éthanol chaud puis filtré sur charbon végétal activé. Après concentration à sec du filtrat sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C, on obtient 25 g d'une huile jaune clair composée du dichlorhydrate de (méthyl-1 pyrrolidiny)-2(S) méthane thiouronium et de l'excès de thiourée.

Rf = 0,1 ; chromatoplaque de gel de silice ; éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes).

Le chlorhydrate de (méthyl-1 pyrrolidiny)-2(S) chlorométhane peut être préparé selon la méthode décrite par T. HAYASHI et coll., J. Org. Chem., 48, 2195 (1983).



EXEMPLE 13

25 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 2,6 g de (méthyl-1 pipéridiny)-4) thio-26 pristnamycine II_B, de 0,3 cm³ d'acide trifluoroacétique, de 0,8 g d'acide métachloroparbenzoïque et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 40 cm³ et concentration à sec des fractions 20 à 35 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,33 g de (méthyl-1 pipéridiny)-4) sulfinyl-26 pristnamycine II_B (isomère A₂) sous forme d'une poudre jaune fondant vers 170°C.

Spectre RMN :

1,76 (s, -CH₃ en 33)

2,2 à 3,00 (mt, -CH₂-CH₂-N-)

2,32 (s, -N-CH₃)

3,82 (s, -CH₂ en 17)

4,85 (d, -H₂₇)

5,50 (d, -H₁₃)

6,19 (d, -H₁₁)

6,37 (dd, -NH en 8)

8,15 (s, -H₂₀)

La (méthyl-1 pipéridiny)-4) thio-26 pristnamycine II_B peut être obtenue de la manière suivante :

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2, mais à partir de 3,15 g de pristnamycine II_A et 1,6 g de méthyl-1 pipéridinethiol-4 et addition de 0,6 g de triéthylamine au mélange réactionnel et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chlorure de méthylène-méthanol (92-8 en volumes)] et concentration à sec des fractions 4 à 20 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,9 g de (méthyl-1 pipéridiny)-4) thio-26 pristnamycine II_B sous forme d'une poudre jaune fondant vers 180°C.



Spectre RMN :

2,10 (m, 4H : -S-CH₂-CH₂-N-)

2,25 (s, 3H : -S-CH₂-CH₂-N-CH₃)

2,80 (m, 4H : -S-CH₂-CH₂-N-)

3,55 (m, 1H : -H₂₆)

4,62 (m, 1H : -H₂₇)

7,70 (m, 1H : -H₈)

8,10 (s, 1H : -H₂₀)

Le méthyl-1 pipéridinethiol-4 peut être préparé par la méthode décrite par H. BARRER et R.E. LYLE, J. Org. Chem., 27, 641 (1962).

EXEMPLE 14

5 A 7,8 g de (diéthylamino-2 éthy) thio-26 pristnamycine II_g en solution dans 60 cm³ de méthanol, on ajoute à 0°C sous atmosphère d'azote, 0,92 cm³ d'acide trifluoroacétique. Après 15 minutes à 0°C, la température est élevée à 15°C, puis 1,37 g de dioxyle de sélénium est ajouté. Lorsque tout le dioxyle de sélénium est dissous, on ajoute lentement à une température inférieure à 25°C, 7 cm³ d'une solution aqueuse d'eau oxygénée à 30 %. Après 1 heure d'agitation à 25°C, le mélange réactionnel est refroidi à 10°C, additionné de 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis extrait avec 4 fois 50 cm³ de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. La meringue jaune obtenue est purifiée par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 40 cm³. Après concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C des fractions 31 à 38, on obtient une meringue jaune qui est purifiée par chromatographie "flash" [éluant : acétate d'éthyle-méthanol (80-20 en volumes)] en recueillant des fractions de 40 cm³. Après concentration à sec sous pression réduite des fractions 27 à 33, on obtient une meringue blanche qui est agitée dans 50 cm³ d'éther éthylique. Le solide obtenu est séparé par filtration puis séché sous pression réduite (90 Pa) à 30°C. On obtient ainsi 0,5 g de (diéthylamino-2 éthy) sulfonyl-26 pristnamycine II_g (isomère A) sous forme d'un solide blanc fondant vers 150°C.

30 Spectre RMN :

0,97 (d, -CH₃ en 30 et 31 et -CH₃ de l'éthyle)
1,75 (s, -CH₃ en 33)
2,62 (q, -N⁺(CH₂)⁻CH₂-)



3,00 à 3,40 (mt, -SO₂CH₂CH₂N<)
3,82 (s, >CH₂ en 17)
5,34 (d, -H₁₃)
5,43 (d, -H₁₃)
6,16 (d, -H₁₁)
6,54 (dd, >NH en 8)
8,10 (s, -H₂₀)

EXEMPLE DE REFERENCE 1

10 A une solution de 0,41 cm³ de diméthylamino-3 propylamine dans 15 cm³ de méthanol contenant 2,4 cm³ d'une solution méthanolique 2N d'acide chlorhydrique gazeux maintenue à 55°C, on ajoute 0,5 g de pristnamycine I_A et 20 mg de cyanoborohydrure de sodium. On laisse ensuite revenir la solution obtenue à une température voisine de 20°C pendant environ 2 heures, puis on la concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est trituré avec un mélange de 50 cm³ de chlorure de méthylène et de 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium ; la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite 2 fois par 20 cm³ au total de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (80-20 en volumes)]. Les fractions 15 à 30 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C ; le résidu obtenu est trituré avec 5 cm³ d'éther éthylique, filtré et séché sous pression réduite (0,027 kPa) à 20°C. On obtient ainsi 60 mg de désoxy-5y (diméthylamino-3 propyl) amino-5y pristnamycine I_A sous forme d'une poudre crème fondant vers 160°C.

30 Le spectre de RMN complet présente les caractéristiques suivantes :



δ (ppm)	Forme du signal	Attribution
8,40	d	6 NH
8,25	d	1 NH
7,55	dd	1'H ₆
7,05	m	6γ + 6δ + 6ε
7	dd	1'H ₄
6,90	dd	1'H ₅
6,70	d	4δ + 4ε
6,40	d	2 NH
6,50	d	1β
5,75	ddd	6α
5,45	d	4α
5,25	dd	5α
5	s (large)	1α
4,75	dd	2α
4,60	m	5ε ₁
4,45	(d (large)	3α
4,40	dd	3β ₁
3,4	dd (large)	3β ₂
3,20	dd (large)	4 CH ₃
3	s	5γ + 4β ₁ et 2
3	m	4 N(CH ₃) ₂
2,80	s	-NCH ₂ - (chaîne)
2,65	t	5ε ₂ + 5β ₁
2,35	m	-NCH ₂ - (chaîne)
2,25	t	-N(CH ₃) ₂ (chaîne)
2,20	s	-CH ₂ - (chaîne) 2β + 3γ
1,60	m	1γ
1,25	d	2γ
0,90	t	5β ₂
0,50	dddd	





On obtient une solution aqueuse à 10 % de désoxy-5γ (diméthylamino-3 propyl) amino-5γ pristinamycine I_A (produit A), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit A 0,1 g
acide chlorhydrique 2N 0,52 cm³
eau distillée qsp 1 cm³

En opérant de manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 1, on prépare les synergistes de formule générale (V) suivantes qui peuvent être associées aux produits selon l'invention :

[Les symboles ----, Z et R₁ sont définis comme en 1) pour la formule générale (V)].

Exemple de référence	Y	X	1) Point de fusion 2) Solubilité
2	-N(CH ₃) ₂	-NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	1) Poudre jaune F env. 180°C 2) Solution aqueuse à 10 % à l'état de chlorhydrate
3	-N(CH ₃) ₂	 N-CH ₃	1) Poudre blanche F env. 195°C 2) Solution aqueuse à 10 % à l'état de chlorhydrate
4	-N(CH ₃) ₂	-NH-  N-CH ₃	1) Poudre beige F env. 195°C 2) Solution aqueuse à 3,7 % à l'état de chlorhydrate
5	-N(CH ₃) ₂	-NHOH	1) Poudre blanche F env. 170°C 2) Solution aqueuse à 10 % à l'état de chlorhydrate
6	-N(CH ₃) ₂	-NH(CH ₂) ₃ OH	1) Poudre crème F env. 160°C 2) Solution aqueuse à 2 % à l'état de chlorhydrate
7	-H	-NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	1) Poudre beige F env. 140°C 2) Solution aqueuse à 10 % à l'état de chlorhydrate



EXEMPLE DE REFERENCE 8

A une solution de 2 g de pristnamycine I_A dans 25 cm³ de méthanol, on ajoute 2,8 cm³ d'une solution éthanolique 5N de diméthylamine puis 2 cm³ d'une solution méthanolique 5N d'acide chlorhydrique gazeux. A la solution ainsi obtenue, on ajoute 76 mg de cyanoborohydride de sodium puis on agite pendant 48 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est trituré avec un mélange de 25 cm³ de chlorure de méthylène et 25 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium ; la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite 2 fois par 50 cm³ au total de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est purifié par chromatographie "Flash" [éluant : chloroforme-méthanol (92-8 en volumes)]. Les fractions 5 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 0,7 g de désoxy-5y diméthylamino-5y pristnamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 170°C.



Spectre RMN :

0,70 (dt, 1H : 5β₂)2,10 à 2,60 (m, 4H : 5β₁ + 5β₂ + 5β₁ + 5y)2,15 (s, 3H X 0,8 : -N(CH₃)₂ 1er isomère)2,20 (s, 3H X 0,2 : -N(CH₃)₂ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 2 % de désoxy-5y diméthylamino-5y pristnamycine I_A (produit B), à l'état de chlorhydrate avec :

produit B 0,05 g

acide chlorhydrique 0,1N 0,56 cm³eau distillée qsp 2,5 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 9

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 8, on obtient 0,35 g de désoxy-5y méthylamino-5y pristnamycine I_A sous forme de poudre jaune fondant vers 185°C.

On obtient une solution aqueuse à 1 % de désoxy-5y méthylamino-5y pristnamycine I_A à l'état de chlorhydrate.

EXEMPLE DE REFERENCE 10

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 8, on obtient 1,2 g de désoxy-5y [N-(diméthylamino-2 éthyl) N-méthylamino]-5y pristnamycine I_A sous forme d'une poudre blanche fondant vers 120°C.

On obtient une solution aqueuse à 10 % de désoxy-5y [N-(diméthylamino-2 éthyl) N-méthylamino]-5y pristnamycine I_A (produit D), à l'état de chlorhydrate.



EXEMPLE DE REFERENCE 11

On ajoute 5 g de tamis moléculaire 3 A à une solution de 3 g de pristnamycine I_A, 3,3 g de diéthylamino-4 méthyl-1 butylamine, 0,11 g de cyanoborohydride de sodium et 9 cm³ d'une solution méthanolique 5N d'acide chlorhydrique gazeux dans 75 cm³ de méthanol. La suspension obtenue est agitée pendant 4 jours à une température voisine de 20°C, puis est filtrée ; le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est trituré avec un mélange de 50 cm³ de chlorure de méthylène et 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium ; la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite 2 fois par 50 cm³ au total de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est purifié par chromatographie "Flash" [éluant :

chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)]. On obtient ainsi 0,7 g de désoxy-5y (diéthylamino-4 méthyl-1 butyl) amino-5y pristnamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 160°C.

Spectre RMN :

1,10 (mt, 9H : -N(CH₂CH₃)₂ + -CH-CH₃)₂

vers 1,7 (m, 4H : -CH₂-CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂)₂

2,90 (m, 6H : -CH₂N(CH₂CH₃)₂)₂

7,70 (mt, 1H X 0,45 : 1^H₆ 1er isomère)

7,77 (mt, 1H X 0,55 : 1^H₆ 2ème isomère)

10 On obtient une solution aqueuse à 10 % de désoxy-5y (diéthylamino-4 méthyl-1 butyl) amino-5y pristnamycine I_A (produit F), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit F 0,1 g

acide chlorhydrique 0,1N qsp 1 cm³

15 EXEMPLE DE REFERENCE 12



A une solution de 12,5 g de désoxy-5y hydroxyimino-5y pristnamycine I_A dans 300 cm³ de méthanol contenant 10 cm³ d'une solution méthanolique 2N d'acide chlorhydrique gazeux, on ajoute 0,7 g de cyanoborohydrure de sodium. La solution obtenue est agitée 2 jours à une température voisine de 20°C, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est trituré dans un mélange de 200 cm³ de chlorure de méthylène et de 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium ; la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite par 100 cm³ de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] 6,8 g de désoxy-5y hydroxyamino-5y pristnamycine I_A sous forme d'une poudre blanche fondant vers 170°C.

Spectre RMN :

0,4 (m, 1H : 5β₂)

2,45 (d, 1H : 5β₂)

3,1 (d : 5y dans un massif complexe)

7,80 (mt, 1H X 0,75 : 1^H₆ 1er isomère)

7,95 (mt, 1H X 0,25 : 1^H₆ 2ème isomère)

La désoxy-5y hydroxyimino-5y pristnamycine I_A peut être obtenue en agitant pendant 5 heures à une température voisine de 20°C, 15 g de pristnamycine I_A et 7,5 g de chlorhydrate d'hydroxylamine en solution dans 150 cm³ de méthanol contenant 8 cm³ d'une solution méthanolique 2N d'acide chlorhydrique gazeux. Le mélange réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est trituré avec un mélange de 100 cm³ de chloroforme et de 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium ; la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite 2 fois par 200 cm³ au total de chloroforme. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 14 g de désoxy-5y hydroxyimino-5y pristnamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant à 210°C.

Spectre RMN :

0,35 (dd, 1H : 5β₂)

3,25 (m, 2H : 4ε₂ + 5β₁)

5,05 (d, 1H : 5α)

5,5 (m, 2H dont 5ε₁)

7,80 (dd, 1H X 0,40 : 1^H₆ 1er isomère)

7,90 (dd, 1H X 0,60 : 1^H₆ 2ème isomère)

EXEMPLE DE REFERENCE 13

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 11, on obtient 0,8 g de [N-(carboxyméthyl) méthylamino]-5y désoxy-5y pristnamycine I_A sous forme de poudre crème fondant vers 140°C.



On obtient une solution aqueuse à 2 % de [N-(carboxyméthyl) méthylamino]-5y désoxy-5y pristinamycine I_A (produit K) avec :

5 produit K 0,2 g
eau distillée qsp 10 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 14

10 A une solution de 3,2 g de désoxy-5y (diméthylamino-2 éthy1) amino-5y pristinamycine I_A dans 50 cm³ de chloroforme contenant 0,6 cm³ de triéthylamine, on ajoute 0,3 cm³ de chlorure d'acétyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à une température voisine de 20°C, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est purifié par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] ; par concentration à sec des fractions 10 à 21 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,8 g de désoxy-5y [N-(diméthylamino-2 éthy1) acétamidol]-5y pristinamycine I_A sous forme d'une poudre blanche fondant vers 170°C.



Spectre RMN :

20 0,9 (m, 4H : 2γ + 5β₂)
2,05 à 2,15 (m, 3H : 5β₁ + 5β₂ + 5γ)
2,15 (s, 3H : -COCH₃)
2,45 (s, 6H : -N(CH₃)₂)
2,35 à 2,60 (m, 5H : $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} < + 5\beta_1$)
7,8 (mt, 1H X 0,75 : 1'H₆ 1er isomère)
8,25 (mt, 1H X 0,25 : 1'H₆ 2ème isomère)
25 On obtient une solution aqueuse à 10 % de désoxy-5y [N-(diméthylamino-2 éthy1) acétamidol]-5y pristinamycine I_A (produit L), à l'état de chlorhydrate, avec :

30 produit L 0,1 g
acide chlorhydrique 0,2N 0,51 cm³
eau distillée qsp 1 cm³
La désoxy-5y (diméthylamino-2 éthy1) amino-5y pristinamycine I_A peut être préparée comme décrit à l'exemple de référence 2.

EXEMPLE DE REFERENCE 15

5 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 14, on obtient 1,6 g de désoxy-5y [N-(diméthylamino-3 propyl) acétamidol]-5y pristinamycine I_A sous forme d'une poudre ocre fondant à 210°C.

On obtient une solution aqueuse à 10 % de désoxy-5y [N-(diméthylamino-3 propyl) acétamidol]-5y pristinamycine I_A (produit M), à l'état de chlorhydrate.

EXEMPLE DE REFERENCE 16

10 A une solution de 3,6 g de méthylène-5β pristinamycine I_A dans un mélange de 25 cm³ de méthanol et de 5 cm³ de chloroforme, on ajoute 1,95 g de diméthylamino-3 propanethiol, puis on agite la solution obtenue pendant 20 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans 250 cm³ d'eau distillée ; l'émulsion obtenue est extraite 3 fois par 250 cm³ au total de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] ; les fractions 10 à 38 sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est trituré dans 30 cm³ d'éther éthylique ; les cristaux obtenus sont séparés par filtration, puis séchés sous pression réduite (27 Pa) à 20°C. On obtient ainsi 2,4 g de (diméthylamino-3 propyl) thiométhyl-5β pristinamycine I_A sous forme de cristaux blancs fondant à 234°C.



Spectre RMN :

δ (ppm)	Forme	Attribution
11,65	s (large)	OH
8,70	d	6 NH
8,40	d	1 NH
7,80	dd	$1'H_6$
7,45	m	$1'H_4 + 1'H_5$
7,27	m	
7,17	m	$6\gamma + 6\delta + 6\epsilon$
7,05		
6,60	$\left. \begin{matrix} d \\ d \end{matrix} \right\} \text{système AB}$	$4\delta + 4\epsilon$
6,47	d	2 NH
5,87	ddd	1β
5,83	d	6α
5,24	m	$5\alpha + 4\alpha$
5,03	ddd	$5\epsilon_1$
4,85	dd	1α
4,80	m	2α
4,53	dd	3α
3,53	m	$3\delta_1$
3,35	dd	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{SCH}_2-$
3,15	dd	4 NCH_3
3,25	s	$4 \text{ N(CH}_3)_2$
3,25	m	$3\delta_2$
2,90	s	$4 \text{ N(CH}_3)_2$
2,90	m	4β
2,55	t	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2,50	dd	$5\epsilon_2$
2,40	t	$-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$
2,40 à 2,20	m	$5\delta + 5\beta_1$
2,25	s	$-\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$



δ (ppm)	Forme	Attribution
2	m	$3\beta_1$
1,75	m	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$
1,8 à 1,45	m	$2\beta_1 + 2\beta_2 + 3\gamma_1$
1,30	d	1γ
1,25 à 1,05	m	$3\gamma_2 + 3\beta_2$
0,9	t	2γ
0,60	dd	$5\beta_2$

On obtient une solution aqueuse à 10 % de (diméthyl-1-amino-3 propyl) thiométhyl-56 pristnamycine I_A (produit AA), avec :

produit AA 30 mg

acide chlorhydrique 0,1N qsp 0,3 cm³

La méthylène-56 pristnamycine I_A peut être préparée de la manière suivante :

A une solution de 12 g de diméthylaminométhylène-56 pristnamycine I_A dans 230 cm³ de tétrahydrofurane contenant 1,2 cm³ d'acide trifluoroacétique, on ajoute 0,43 g de cyanoborohydrure de sodium. La solution obtenue est agitée pendant 4 heures à une température voisine de 20°C, puis est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] ; les fractions 4 à 15 sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 5,5 g de méthylène-56 pristnamycine I_A sous forme de cristaux blancs fondant à 245°C.

Spectre RMN :

0,55 (dd, 1H : $5\beta_2$)
2,40 (d, 1H : $5\beta_1$)
3,55 (dd, 1H : $5\epsilon_2$)



La diméthylaminométhylène-5δ pristnamycine I_A peut être

A une solution de 46 g de pristinamycine I_A dans 460 cm³

10 est dilué par 1 litre de chlorure de méthylène puis lavé 3 fois par 3 litres au total d'une solution aqueuse à 0,4 % de chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est trituré avec 600 cm³ d'eau distillée ; le mélange est filtré et le produit solide est séché sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient 41 g de diacétylaminométhylène-5 β pristinamycine I_A brute sous forme d'une poudre beige. Ce produit est d'une qualité suffisante pour être utilisé tel quel dans les phases ultérieures. Il peut toutefois être purifié de la manière suivante :

23,5 g de diméthylaminométhylène-56 pristina-mycine I_A brute sont purifiés par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (98-2 en volumes)]. Les fractions 16 à 25 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 12 g de diméthylaminométhylène-56 pristina-mycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 195°C.

0,9 (ε, 3H : 2γ)

1,0 (dd, 1H : 5B₂)

2,50 (d, 1H, SB_1)

3,10 (s, 6H : -N(CH₃)₂)

3,70 (d, 1H : 5e₂)

5,50 (d, 1H : 5c₁)

 $7,40\text{ (s, 1H : }=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2)$

7,75 (dd, 1H : 1'H₆)

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 16, mais à partir de 0,9 g de méthylène-56 virginiamy cine S et 0,52 g de diméthylamino-3 propanethiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] et concentration à sec des fractions méthanol (90-10 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,3 g de (diméthylamino-3 propyl) thiométhyl-56 virginiamy cine S sous forme d'une poudre blanche fondant vers 142°C.

10 Spectre RMN :

0,45 (dd, 1H : 5B₂)

1,90 (m, 2H : -SCH₂CH₂CH₂N⁺)

2,40 (s, 6H : $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

$$2,60 \text{ (m, 4H : } -\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \text{)}$$

3,45 (d, 1H : 5e₂)

4,85 (m, 3H dont 5e₁)

5,25 (dd, 1H : 5α)

7,78 (dd, 1H : 1'H₆)

On obtient une solution aqueuse à 10 % de (diméthyl-20 amino-3 propyl) chloréthyl-56 virginiamycine S (produit AB, à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AB	0,18
------------------	------

acide chlorhydrique qsp 1 cm³

La méthylène-56 virginiamycine S peut être préparée d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 16 pour la méthylène-56 pristinamycine I_A, mais à partir de 2 g de diméthylaminométhylène-56 virginiamycine S et 74 mg de cyanoborohydruure de sodium. Après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (98-2 en volumes)] et concentration à sec des fractions 2 à 5 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1 g de méthylène-56 virginiamycine S sous forme d'une poudre beige fondant vers 190°C.

Spectre RMN :

- 0,35 (dd, 1H : 5 β_2)
 2,45 (dd, 1H : 5 β_1)
 3,55 (dd, 1H : 5 ϵ_2)
 5,25 (dd, 1H : 5 ϵ_1)
 5,25 (m, 1H : 5 α)
 5,30 et 6,15 (2s, 2H : $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H} \end{array}$)
 7,75 (dd, 1 : 1'H₆)

La diméthylaminométhylène-56 virginiamycine S peut être

obtenue en opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 16 pour la diméthylaminométhylène-56 pristina-
 mycine I_A, mais à partir de 2 g de virginiamycine S et 10 cm³ de
 bis-diméthylamino tert-butoxyméthane et après purification par
 chromatographie "flash" [éluant : chloroforme- méthanol (98-2 en
 volumes)] et concentration à sec des fractions 9 à 12 sous pression
 réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,8 g de diméthylaminométhyl-
 ène-56 virginiamycine S sous forme d'une poudre jaune fondant vers
 175°C.

Spectre RMN :

- 0,9 (m, 4H : 2 γ + 5 β_2)
 3,05 (s, 6H : =CH-N(CH₃)₂)
 3,65 (d, 1H : 5 ϵ_2)
 4,85 (d, 1H : 5 ϵ_1)
 5,15 (dd, 1H : 5 α)
 7,10 à 7,40 (m : aromatiques + =CH-N<)
 7,70 (dd, 1H : 1'H₆)

EXEMPLE DE REFERENCE 18

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 16, mais à partir de 6 g de méthylène-56
 pristina-
 mycine I_A et 4 cm³ de (méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthane-
 thiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant :
 chloroforme-méthanol (97-3 en volumes)] et concentration à sec des

fractions 8 à 20 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient
 2,6 g de [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthyl] thiométhyl-56 pristina-
 mycine I_A sous forme de cristaux blancs fondant à 216°C.

Spectre RMN :

- 0,60 (dd, 1H : 5 β_2)
 2,27 (s, 3H : >N-CH₃)
 2,40 à 2,80 (m, 11H : -CH₂-N-CH₂-CH₂-N- + 5 β_1)
 5,05 (dd, 1H : 5 ϵ_1)
 5,27 (m, 2H : 5 α + 4 α)
 7,85 (m, 1H X 0,8 : 1'H₆ 1er isomère)
 7,95 (m, 1H X 0,2 : 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 5 % de [(méthyl-4
 pipérazinyl-1)-2 éthyl] thiométhyl-56 pristina-
 mycine I_A (produit
 AC), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AC 0,1 g
 acide chlorhydrique 0,1N 0,96 cm³
 eau distillée qsp 2 cm³

EXEMPLE DE REFERENCE 19

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 16, mais à partir de 2 g de méthylène-56
 pristina-
 mycine I_A et 3 cm³ de (méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propane-
 thiol et après purification par chromatographie "flash" [éluant :
 chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] et concentration à sec des
 fractions 10 à 25 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on
 obtient 1,9 g de [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] thiométhyl-56
 pristina-
 mycine I_A sous forme d'une poudre blanche fondant vers
 156°C.

Spectre RMN :

- 0,65 (dd, 1H : 5 β_2)
 2,30 (s, 3H : >N-CH₃)
 2,50 (m, 13H : -CH₂-N-CH₂-CH₂-N- + -SCH₂- + 5 β_1)

5,27 (m, 2H : 5α + 4α)

7,85 (dd, 1H X 0,8 : 1'H₆ 1er isomère)

7,95 (dd, 1H X 0,2 : 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 10 % de [(méthyl-4 piperazinyl-1)-3 propyl] thiométhyl-56 pristnamycine I_A (produit AD), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AD 0,1 g
acide chlorhydrique 0,5N 0,38 cm³
eau distillée qsp 1 cm³

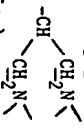
10 EXEMPLE DE REFERENCE 20

En opérant de manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 16, mais à partir de 4 g de méthylène-56 pristnamycine I_A et 4 cm³ de bis-diméthylamino-1,3 propanediol-2 et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 20 à 60 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 0,59 g de [bis(diméthylamino)-1,3 propyl-2] thiométhyl-56 pristnamycine I_A sous forme d'une poudre blanche fondant vers 170°C.

20 Spectre RMN :

0,63 (dd, 1H : 5β₂)

2,40 (s, 6H : -N(CH₃)₂)

2,50 (m, 10H :  + -N(CH₃)₂)

4,97 (s, 1H : 5ε₁)

5,30 (m, 2H : 5α + 4α)

7,85 (mt, 1H X 0,85 : 1'H₆ 1er isomère)

7,95 (mt, 1H X 0,15 : 1'H₆ 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 7,5 % de bis[(diméthyl-amino)-1,3 propyl-2] thiométhyl-56 pristnamycine I_A (produit AE), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AE 0,03 g
acide chlorhydrique 0,1N 0,3 cm³
eau distillée qsp 0,4 cm³


EXEMPLE DE REFERENCE 21

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 16, mais à partir de 3 g de méthylène-56 pristnamycine I_A et 0,97 g de méthyl-1 mercapto-4 piperidine et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 10 à 16 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 1,1 g de (méthyl-1 piperidyl-4) thiométhyl-56 pristnamycine I_A sous forme d'une poudre blanche fondant à 260°C.

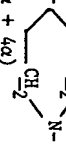
Spectre RMN :

0,6 (dd, 1H : 5β₂)

2 (m, 4H : -S--)

2,20 (s, 3H : -S-)

2,35 (m, 1H : 5β₁)

2,90 (m, 4H : -S-)

5,30 (m, 2H : 5α + 4α)

7,85 (dd, 1H : 1'H₆)

On obtient une solution aqueuse à 5 % de (méthyl-1 piperidyl-4) thiométhyl-56 pristnamycine I_A (produit AF), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AF 0,03 g
acide chlorhydrique 0,1N 0,3 cm³
eau distillée qsp 0,6 cm³



EXEMPLE DE REFERENCE 22

En opérant comme à l'exemple de référence 16 mais à partir de 2 g de méthylène-56 pristnamycine I_A et de 0,66 g de diéthylamino-2 éthanethiol, on obtient après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 9 à 18 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, 0,8 g de (diéthylamino-2 éthyl) thiométhyl-56 pristnamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant à 230°C.

10 Spectre RMN :

0,65 (dd, 1H : 5B₂)
2,38 (d, 1H : 5B₁)

2,3 à 2,8 (m, 8H : -S-CH₂-CH₂-N-
CH₂-
CH₂-)

3,15 (dd, 1H : -CH₂S-)

3,35 (dd, 1H : -CH₂S-)

5,01 (dd, 1H : 5C₁)

7,81 (dd, 1H X 0,9 : 1'H₆ 1er isomère)

7,90 (dd, 1H X 0,1 : 1'H₆ 2ème isomère)

20 On obtient une solution aqueuse à 5 % de (diéthylamino-2 éthyl) thiométhyl-56 pristnamycine I_A (produit AF₁), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AF₁ 30 mg
acide chlorhydrique 0,1N 0,29 cm³
eau distillée qsp 0,6 cm³



25 EXEMPLE DE REFERENCE 23

A une solution de 5,5 g de diméthylaminométhylène-56 pristnamycine I_A dans 60 cm³ d'acide acétique on ajoute goutte à goutte 5,3 g de diméthylamino-2 éthylamine de manière à ne pas dépasser 25°C. La solution obtenue est agitée pendant 20 heures à une température voisine de 20°C, puis est versée lentement dans une

solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium ; le mélange obtenu est extrait 2 fois par 750 cm³ au total de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est purifié par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (90-10 en volumes)] ; les fractions 10 à 12 sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 3 g de (diéthylamino-2 éthyl) aminométhylène-56 pristnamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 180°C.

10 Spectre RMN :

0,90 (mt, 4H : 2γ + 5B₂)
2,25 (mt, 6H : -N(CH₃)₂)

2,50 (mt, 3H : -CH₂N- + 5B₁)

3,25 (mt, 2H : >N-CH₂-)

3,50 (mt, 2H : 5C₂ + 3C₁)

4,90 (mt, 1H : 5C₁)

entre 7,15 et 7,4 (m, 1H : -C-
H-NH-)

9,90 (mt, 1H (échangeable D₂O) : -NH-)

20 On obtient une solution aqueuse à 1 % de (diéthylamino-2 éthyl) aminométhylène-56 pristnamycine I_A (produit AG), avec :

produit AG 0,1 g
eau distillée qsp 10 cm³



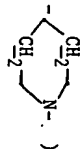
25 EXEMPLE DE REFERENCE 24

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 23, mais à partir de 13,8 g de diméthylaminométhylène-56 pristnamycine I_A et 3,4 g d'amino-4 méthyl-1 pipéridine et après purification par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (92,5-7,5 en volumes)] et concentration à sec des fractions 15 à 20 sous pression réduite (2,7 kPa)

à 30°C, on obtient 4,0 g de (méthyl-1 piperidyl-4) amino-méthylène-56 pristinamycine I_A sous forme d'une poudre jaune fondant à 208°C.

Spectre RMN :


0,40 (m, 4H : 2γ + 2β₂)

2,0 (m, 4H : )

2,35 (s, 3H : >N-CH₃)

2,45 (d, 1H : 5β₁)

2,90 ()

3,20 (sous un massif, 1H : -CH- )

3,50 (d, 1H : 5ε₂)

4,85 (sous un massif, 1H : 5ε₁)

6,65 (d, 1H : =CHNH-)

9,70 (dd, 1H X 0,15 : =CH-NH- 1er isomère)

10,03 (dd, 1H X 0,85 : =CH-NH- 2ème isomère)

On obtient une solution aqueuse à 10 % de (méthyl-1 piperidyl-4) aminométhylène-56 pristinamycine I_A (produit AT), à l'état de chlorhydrate, avec :

produit AT 0,03 g



acide chlorhydrique 0,1N 0,3 cm³

eau distillée qsp 0,3 cm³

L' amino-4 méthyl-1 piperidine peut être préparée par la méthode décrite par E.F. ELSLAGER, L.M. WEBER, A. CURRY, N. HEADEN, J. JOHNSON, J. Med. Chem. 17, 99 (1974).

En opérant comme à l'exemple de référence 23, on prépare les synergistes de formule générale (V) suivantes, qui peuvent être associées aux produits selon l'invention.

[Les symboles \sim , X et Z sont définis comme en 2b) pour la formule générale (V) et, sauf mention spéciale, Y représente un radical diméthylamino].

Exemple de référence	R ₄	1) Point de fusion 2) Solubilité
25	-NH-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	1) Poudre jaune F env. 150°C 2) Solution aqueuse à 5 % à l'état de chlorhydrate
26	-NH(CH ₂) ₂ NH CH ₃	1) Poudre jaune F = 174°C 2) Solution aqueuse à 1 % à l'état de chlorhydrate
27	-NH(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	1) Poudre jaune F env. 155°C 2) Solution aqueuse à 6,6 % à l'état de chlorhydrate
28	-NH-CH-CH ₂ N(CH ₃) ₂ CH ₃	1) Poudre jaune F env. 160°C 2) Solution aqueuse à 1 % à l'état de chlorhydrate
29	-NHCH-CH ₂ N(CH ₃) ₂ CH ₃	1) Poudre orange F env. 175°C 2) Solution aqueuse à 10 % à l'état de chlorhydrate
30	-NH-CH-(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂ CH ₃	1) Poudre beige F env. 160°C 2) Solution aqueuse à 1 % à l'état de chlorhydrate
31	-NH-(CH ₂) ₂ -N 	1) Poudre jaune F = 183°C 2) Solution aqueuse à 1 % à l'état de chlorhydrate
32	-NH(CH ₂) ₃ -N 	1) Poudre jaune F = 170°C 2) Solution aqueuse à 1 %





Exemple de référence	R ₄	1) Point de fusion 2) Solubilité
33		1) Poudre jaune F = 162°C 2) Solution aqueuse à 1 % à l'état de chlorhydrate
34		1) Poudre beige F env. 172°C 2) Solution aqueuse à 1 % à l'état de chlorhydrate
35		1) Poudre beige F env. 160°C 2) Solution aqueuse à 1 % à l'état de chlorhydrate
36		1) Poudre beige F = 177°C 2) Solution aqueuse à 1 % à l'état de chlorhydrate

Exemple de référence	Y	R ₄	1) Point de fusion 2) Solubilité
37	H		1) Poudre beige F env. 195°C 2) Solution aqueuse à 5 % à l'état de chlorhydrate
38			1) Poudre jaune F = 150°C 2) Solution aqueuse à 10 % à l'état de chlorhydrate
39			1) Poudre jaune F = 138°C 2) Solution aqueuse à 10 % à l'état de chlorhydrate

EXEMPLE DE REFERENCE 40

A une solution de 1,84 g de diméthylaminométhylène-56 pristnamycine I_A dans 40 cm³ d'acide acétique, on ajoute 2,1 g de diméthylamino-2 éthanethiol. La solution obtenue est agitée pendant 20 heures à une température voisine de 20°C, puis est versée lentement dans une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium ; le mélange obtenu est extrait 3 fois par 400 cm³ au total de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (96-4 en volumes)] ; les fractions 5 et 6 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 0,8 g de (diméthylamino-2 éthy1) thiométhylène-56 pristnamycine I_A sous forme d'une poudre jaune fondant vers 150°C.


Spectre RMN :

0,68 (dd, 1H : 5β₂)
 2,32 (s, 6H X 0,85 : -CH₂N(CH₃)₂ 1er isomère)
 2,35 (s, 6H X 0,15 : -CH₂N(CH₃)₂ 2ème isomère)
 2,45 (d, 1H : 5β₁)
 2,65 (mt, 2H : -SCH₂-)
 3,05 (t, 2H : -CH₂N<)
 3,43 (dd, 1H : 5ε₂)
 5,15 (dans un massif : 5ε₁)
 7,60 (s large, 1H : =CHS-)
 7,83 (mt, 1H : 1'H₆ deux isomères)
 On obtient une solution aqueuse à 1 % de (diméthylamino-2 éthy1) thiométhylène-56 pristnamycine I_A (produit AX), à l'état de chlorhydrate, avec :



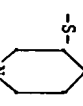
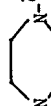
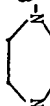
produit AX 0,1 g
 acide chlorhydrique 0,1N 1 cm³
 eau distillée qsp 10 cm³

En opérant comme à l'exemple de référence 40 on prépare les synergistes de formule générale (V) suivantes, qui peuvent être associées aux produits selon l'invention.

5 Les symboles ----, X et Z sont définis comme en 2b) pour la formule générale (V) et, sauf mention spéciale, Y représente un radical diméthylamino].

Exemple de référence	Y	R ₄	1) Point de fusion 2) Solubilité
41	-N(CH ₃) ₂	-S-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	1) Poudre beige F env. 192°C 2) Solution aqueuse à 1 % à l'état de chlorhydrate
42	-N(CH ₃) ₂	-S-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	1) Poudre beige F env. 170°C 2) Solution aqueuse à 1 % à l'état de chlorhydrate
43	-H	-S(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	1) Poudre beige F env. 140°C 2) Solution aqueuse à 10 % à l'état de chlorhydrate
44	-N(CH ₃) ₂	-S-CH ₂ -CH-CH ₂ N(CH ₃) ₂ CH ₃	1) Poudre beige F = 234°C 2) Solution aqueuse à 10 % à l'état de chlorhydrate
45	-N(CH ₃) ₂	-S-CH ₂ -C-N(CH ₃) ₂ CH ₃ \	1) Poudre beige F env. 200°C 2) Solution aqueuse à 1 % à l'état de chlorhydrate
46	-N(CH ₃) ₂	-S(CH ₂) ₂ -N- 	1) Poudre beige F env. 180°C 2) Solution aqueuse à 1 % à l'état de chlorhydrate



Exemple de référence	R ₄	1) Point de fusion 2) Solubilité
47	-S-(CH ₂) ₂ -N- 	1) Poudre beige F env. 215°C 2) Solution aqueuse à 0,6 % à l'état de chlorhydrate
48	-S-  -N-CH ₃	1) Poudre jaune F env. 170°C 2) Solution aqueuse à 1 % à l'état de chlorhydrate
49	-S- 	1) Poudre beige F env. 175°C 2) Solution aqueuse à 1 % à l'état de chlorhydrate
50	-S-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ CH ₃	1) Poudre jaune F env. 160°C 2) Solution aqueuse à 1 %
51	-S-CH[CH ₂ N(CH ₃) ₂] ₂	1) Poudre beige F env. 190°C 2) Solution aqueuse à 1 % à l'état de chlorhydrate
52	-S(CH ₂) ₂ -N-  -CH ₃	1) Poudre beige F env. 170°C 2) Solution aqueuse à 1 % à l'état de chlorhydrate
53	-S(CH ₂) ₃ -N-  -CH ₃	1) Poudre beige F env. 190°C 2) Solution aqueuse à 10 % à l'état de chlorhydrate
54	-S-CH ₂ -CH-CH ₂ -N(CH ₃) ₃ [⊕] CH ₃	1) Poudre ocre F env. 150°C 2) Solution aqueuse à 1 % à l'état de chlorhydrate
55	-S(CH ₂) ₂ SO ₃ H	1) Poudre jaune F > 280°C 2) Solution aqueuse à 5 %

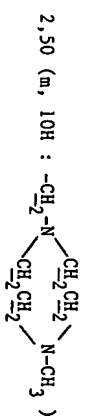


EXEMPLE DE REFERENCE 56

A une solution de 0,87 g de (mercaptop-2 propyl)-1 méthyl-4 piperazine dans 50 cm³ d'éthanol additionnée de 0,34 g d'éthylate de sodium, on ajoute une solution de 5,2 g de (méthyl-4 phényl) sulfonyloxyméthylène-56 pristina-1A dans 50 cm³ de chlorure de méthylène. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures à une température voisine de 20°C puis dilué avec 500 cm³ de chlorure de méthylène et 100 cm³ d'eau distillée. Après agitation, la phase aqueuse est extraite 2 fois par 50 cm³ de chlorure de méthylène au total. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est purifié par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (97,5-2,5 en volumes)]. Les fractions 33 à 80 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 1,25 g de [(méthyl-4 piperazinyl-1)-3 propyl-2] thiométhylène-56 pristina-1A sous forme d'une poudre beige fondant vers 195°C.



Spectre RMN :

0,70 (dd, 1H : 5_B₂)1,25 (d, 3H : -CH-CH₃)2,30 (s, 3H : >N-CH₃)3,40 (dd, 1H : 5_C₂)7,85 (dd large, 1H : 1'H₆)

On obtient une solution aqueuse à 10 % de [(méthyl-4 piperazinyl-1)-3 propyl-2] thiométhylène-56 pristina-1A (produit AAN) sous forme de chlorhydrate, avec :

produit AAN 0,03 g

acide chlorhydrique 0,1N 0,3 cm³

30

La (mercaptop-2 propyl)-1 méthyl-4 piperazine est préparée en chauffant à 100°C pendant 16 heures un mélange de 19 cm³ de sulfure de propylène et de 29 cm³ de N-méthylpiperazine. On obtient ainsi 32 g d'une huile incolore distillant à 105°C sous 1,3 kPa.

La (méthyl-4 phényl) sulfonyloxyméthylène-56 pristina-1A peut être obtenue de la manière suivante :

A une solution de 2,7 g d'hydroxyméthylène-56 pristina-1A dans 30 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute à une température voisine de -30°C, 0,42 cm³ de triéthylamine puis 0,57 g de chlorure de l'acide p-toluènesulfonique. Le mélange réactionnel est agité ensuite pendant 2 heures à une température voisine de 20°C, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C ; le résidu obtenu est purifié par chromatographie "flash" [éluant : chlorure de méthylène-méthanol (96-4 en volumes)]. Après concentration à sec des fractions 4 à 6 sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, on obtient 2,2 g de (méthyl-4 phényl) sulfonyloxyméthylène-56 pristina-1A sous forme d'une poudre blanche fondant vers 265°C.



Spectre RMN :

0,50 (dd, 1H : 5_B₂)2,35 (s, 3H : -SO₂-C₆H₄-CH₃)3,30 (dd, 1H : 5_C₂)5,25 (d, 1H : 5_α)5,30 (dd, 1H : 5_C₁)7,35 à 7,90 (système AB + m, 8H : 4_B + 4_C +7,85 (dd, 1H : 1'H₆)

L'hydroxyméthylène-56 pristina-1A peut être préparée de la manière suivante :

A 420 cm³ d'une solution aqueuse 0,1N d'acide chlorhydrique, on ajoute sous agitation 10,6 g de diméthylamino-méthylène-56 pristnamycine I_A. La solution obtenue est ensuite agitée pendant 3 heures à une température voisine de 20°C. On ajoute alors goutte à goutte 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium de manière à obtenir un pH voisin de 4. Le produit qui précipite est séparé par filtration puis lavé 3 fois par 30 cm³ au total d'eau distillée. Après séchage sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 20°C, on obtient 9,5 g d'hydroxyméthylène-56 pristnamycine I_A sous forme d'une poudre beige. Ce produit est d'une qualité suffisante pour être utilisé tel quel dans les phases ultérieures. Il peut toutefois être purifié de la manière suivante :

9,5 g d'hydroxyméthylène-56 pristnamycine I_A brute sont dissous dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle ; la solution obtenue est versée sur 100 g de gel de silice contenus dans une colonne de 2,8 cm de diamètre. On élue d'abord avec 400 cm³ d'acétate d'éthyle et élimine l'éluat correspondant ; on élue ensuite avec 1600 cm³ d'acétate d'éthyle et concentre l'éluat correspondant à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 6,3 g d'hydroxyméthylène-56 pristnamycine I_A sous forme de cristaux blancs fondant à 220°C.

Spectre RMN :

0,69 (dd, 1H : 5b₂)
 2,43 (d, 1H : 5b₁)
 3,40 (d, 1H : 5c₂)
 4,0 à 4,2 (m, 3H : 4a + 5c₁ + 5a)
 8,15 (s, 1H : =CH-OH)
 11,63 (s large, 1H : =CH-OH)



EXEMPLE DE REFERENCE 57

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 56, on obtient 1 g de (diméthylamino-3 propyl-2) thiométhylène-56 pristnamycine I_A sous forme d'une poudre jaune fondant à 172°C.

On obtient une solution aqueuse à 5 % de (diméthylamino-3 propyl-2) thiométhylène-56 pristnamycine I_A à l'état de chlorhydrate.

EXEMPLE DE REFERENCE 58

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple de référence 56, on obtient 1,32 g de (diéthylamino-5 pentyl-2) thiométhylène-56 pristnamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 185°C.

On obtient une solution aqueuse à 10 % de (diéthylamino-5 pentyl-2) thiométhylène-56 pristnamycine I_A sous forme de chlorhydrate.

EXEMPLE DE REFERENCE 59

Une solution de 7,6 g de [(méthyl-4 phényl) sulfonyloxy-méthylène]-56 pristnamycine I_A dans 60 cm³ de tétrahydrofurane est refroidie à une température voisine de -10°C. On y ajoute lentement en maintenant cette température une solution de 0,65 g de diméthylamino-2 éthanol dans 60 cm³ de tétrahydrofurane additionnée de 0,35 g d'une dispersion à 50 % d'hydrate de sodium dans l'huile minérale. A la fin de l'addition on laisse remonter lentement la température au voisinage de 20°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à cette température puis dilué avec 500 cm³ de chlorure de méthylène et lavé 2 fois avec 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis

concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie "flash" [éluant : chloroforme-méthanol (95-5 en volumes)]. Les fractions 12 à 17 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 25°C. On obtient ainsi 1,5 g de (diméthylamino-2 éthoxyméthylène)-56 pristinamycine I_A sous forme d'une poudre beige fondant vers 160°C.

Spectre RMN :

0,65 (dd, 1H : 5H₂)
 2,3 (s, 6H : -N(CH₃)₂)
 2,65 (m, 2H : -CH₂N⁽⁻⁾)
 3,42 (dd, 1H : 5C₂)
 4,15 (t, 2H : -OCH₂-)
 5,15 (d, 1H : 5C₁)
 7,45 (sous les aromatiques, 1H : >C=CHO-)
 7,80 (dd, 1H : 1'H₆)

On obtient une solution aqueuse à 1 % de (diméthylamino-2 éthoxyméthylène)-56 pristinamycine I_A (produit AAQ), sous forme de chlorhydrate, avec :

produit AAQ 0,03 g
 acide chlorhydrique 0,1N 0,3 cm³
 eau distillée qsp 3 cm³



La présente invention concerne également les médicaments constitués par un produit de formule générale (I), sous forme libre ou de préférence sous forme de sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable sous forme d'une association avec des synergistes connues ou de préférence avec des synergistes de formule générale (V), l'association pouvant en outre contenir tout autre produit pharmaceutiquement compatible, inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être utilisés par voie parentérale, orale, rectale ou topique.

Les compositions stériles pour administration parentérale peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylène glycol, un polyéthylène glycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans un milieu stérile injectable.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granules. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention (éventuellement associé à un autre produit pharmaceutiquement compatible) est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylène glycols.



Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, pommades, lotions, collyres, colutoires, gouttes nasales ou aérosols.

- 5 En thérapeutique humaine, les produits selon l'invention associés à des synergistes connues ou de préférence à des synergistes de formule générale (V), sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine microbienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement ; pour un adulte, elles sont généralement comprises entre 500 et 2000 mg par jour par voie parentérale particulièrement par voie intraveineuse en perfusion lente, la dose de synergiste de formule générale (V) étant elle-même comprise entre 500 et 2000 mg par jour.

- 10 D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, illustre des compositions selon l'invention.



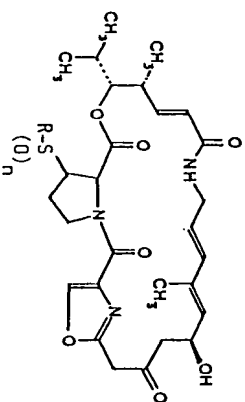
EXEMPLE

On prépare une solution injectable pour perfusion contenant 1 g/l de mélange actif ayant la composition suivante :

- (diéthylamino-2 éthyl) sulfanyl-26
pristinamycine II_B 0,6 g
- [(méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 éthyl] thiométhyl-56
pristinamycine I_A 0,4 g
- solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1N 12,7 cm³
- eau distillée qsp 1000 cm³

REVENDICATIONS

- 1 - Nouveau dérivé de la pristinamycine II_B, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



- 5 dans laquelle le symbole R représente

- soit un radical hétérocyclyle à 4 à 7 chaînons contenant 1 ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par un radical alcoyle,

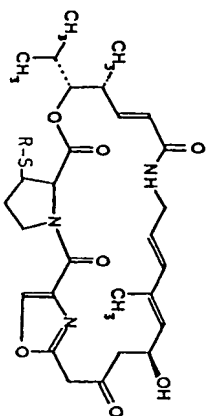
- 15 - soit un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué par 1 ou 2 radicaux cycloalcoylamino (contenant 3 à 6 chaînons), alcoylamino, dialcoylamino ou dialcoylarhamoxyloxy (les parties alcoyle de ces 2 derniers radicaux pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle à 4 à 7 chaînons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par un radical alcoyle,

- 20 et le symbole n égale 1 ou 2, étant entendu que les radicaux et portions alcoyle cités ci-dessus contiennent, sauf mention spéciale, 1 à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, sous ses formes isomères ou leur mélange, ainsi que ses sels d'addition avec les acides.



- 25

- 2 - Procédé de préparation d'un nouveau dérivé de la pristinamycine II_B selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on oxyde un dérivé de pristinamycine II_B (à l'état de sel ou de dérivé protégé) de formule générale :

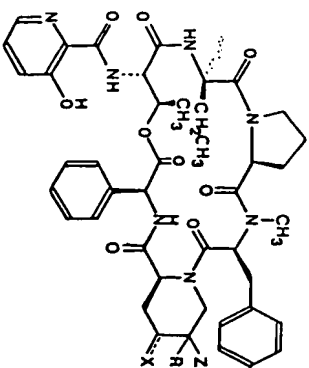


5 dans laquelle R est défini comme dans la revendication 1, puis sépare éventuellement le produit obtenu en ses isomères, élimine le cas échéant le radical protecteur et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel d'addition avec un acide.

3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que, lorsque l'on veut obtenir un produit selon la revendication 1 pour lequel n égale 1, on utilise un agent d'oxydation choisi parmi les acides percarboxyliques ou persulfoniques ou les peracides minéraux.

4 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que, lorsque l'on veut obtenir un produit selon la revendication 1 pour lequel n = 2, on utilise un agent d'oxydation choisi parmi le dioxyde de sélénium en présence d'eau oxygénée ou l'acide pertrifluoracétique.

5 - Compositions pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un dérivé selon la revendication 1 associé à une synergiste connue ou une synergiste soluble de formule générale :



5 dans laquelle Y représente un atome d'hydrogène ou un radical diméthylamino et 1) ou bien ----- représente une simple liaison, 2 et R₁ représentent un atome d'hydrogène et X représente un radical de formule générale :



dans laquelle :

10 - soit R₂ représente un atome d'hydrogène et R₃ représente un radical hydroxy ou alcoyle éventuellement substitué par un radical carboxy, alcoyloxy-carbonyl, hydroxy, alcoylamino ou dialcoylamino dont les radicaux alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 4 à 7 chaînons choisi parmi azétidine, pyrrolidine, pipéridine, piperazine, N-alcoylpiperazine ou azépine, ou bien R₃ représente un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 atomes de carbone ou un hétérocycle saturé à 4 à 7 chaînons choisi parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine et azépine, ces hétérocycles pouvant être éventuellement substitués sur l'atome d'azote par un radical alcoyle,

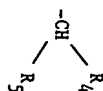
20 - soit R₂ représente un radical formyle ou alcoyl-carbonyl et R₃ représente un radical alcoyle substitué par un radical carboxy, alcoylamino ou dialcoylamino dont les radicaux alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 4 à 7 chaînons choisi parmi azétidine, pyrrolidine, pipéridine, piperazine, N-alcoylpiperazine ou azépine, ou bien R₃ représente un hétérocycle à 4 à 7 chaînons choisi parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine et azépine, ces hétérocycles pouvant être substitués sur l'atome d'azote par un radical alcoyle,

30 - soit R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle éventuellement substitué par un radical carboxy, alcoyloxy-carbonyl, hydroxy, alcoylamino ou dialcoylamino dont les radicaux alcoyle forment éventuellement avec l'atome d'azote auquel

ils sont rattachés un hétérocycle à 4 à 7 chaînons choisis parmi azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, N-alcoyl-pipérazinyle ou azépinyle

5 - soit R_2 et R_3 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 4 à 7 chaînons choisis parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine et pipérazine éventuellement substitué par un radical alcoyle,

2) ou bien ----- représente une double liaison, X représente un atome d'oxygène et Z représente un radical de formule générale :



défini de la manière suivante :

a) soit R_1 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène et R_4 représente un radical pyrrolidinyl-3 thio ou pipéridyl-3 ou 4 thio (ces radicaux étant éventuellement substitués par un radical alcoyle) ou bien R_4 représente un radical alcylthio substitué par un ou deux radicaux hydroxysulfonyle, alcylamino, dialcylamino (éventuellement substitué par un radical mercapto ou dialcylamino) ou par un ou deux cycles choisis parmi pipérazino (éventuellement substitué par un radical alcoyle ou mercaptoalcoyle), morpholino, thiomorpholino, pipéridino, pyrrolidinyle-1, pipéridyle-2, 3 ou 4 et pyrrolidinyle-2 ou 3 (ces deux derniers cycles étant éventuellement substitués sur l'atome d'azote par un radical alcoyle),

b) soit R_1 et R_5 forment ensemble une liaison de valence et R_4 représente un radical pyrrolidinyl-3 amino, pipéridyl-3 ou 4 amino, pyrrolidinyl-3 oxy, pipéridyl-3 ou 4 oxy, pyrrolidinyl-3 thio, pipéridyl-3 ou 4 thio (ces radicaux étant éventuellement substitués sur l'atome d'azote du cycle par un radical alcoyle), ou bien R_4 représente un radical alcylamino, alcylloxy ou alcylthio substitués par un ou deux radicaux hydroxysulfonyle, alcylamino, dialcylamino (éventuellement substitué par un radical dialcyl-amino), trialcylammonio ou imidazolyle-4 ou 5 ou par un ou deux

cycles choisis parmi pipérazino (éventuellement substitué par un radical alcoyle ou mercaptoalcoyle), morpholino, thiomorpholino, pipéridino, pyrrolidinyle-1, pipéridyle-2, 3 ou 4 et pyrrolidinyle-2 ou 3 (ces deux derniers cycles étant éventuellement substitués sur l'atome d'azote par un radical alcoyle), étant entendu que les radicaux alcoyle et portons alcoyle se rapportant aux symboles définis ci-dessus contiennent 1 à 5 atomes de carbone et sont en chaîne droite ou ramifiée, le cas échéant sous forme d'un de ses isomères ou de leurs mélanges, et éventuellement sous forme de sel d'addition avec un acide, de sel métallique ou de sel d'addition avec une base organique azotée, ladite composition pouvant également contenir d'autres adjuvants pharmaceutiquement acceptables.

ORIGINAL

NICOLÉ-POULENC SAUTE
Un Fonds de Pouvoirs

